جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الطب المخبري

الداء الإنحلالي عند حديثي الولادة بعدم التوافق الجنيني الوالدي وتحديد النظم الدموية المسؤولة عنه

THE HEMOLYTIC DISEASE OF THE NEWBORN OF MATERNAL FETAL INCOMPATIBILITY AND THE IDENTIFICATION OF THE RESPONSIBL E BLOOD GROUPS

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير) في الطب المخبري
أعد في قسم الطب المخبري

برئاسة الأستاذ الدكتور
عماد أبو عسلي

بإشراف الأستاذة الدكتورة
تهاني علي

شارك في الإشراف الأستاذ الدكتور
مطيع كرم

إعداد الدكتور
متوج صالح مصطفى

العام الدراسي
2008-2009

الإهداء

سلامي للذي كانا ... لهيكلي هذا من زرعا
وهذب روحي في شغف ... فكان خير من صنعا
وأحمد ربي أوجدني ... لدى أهلي فيا عجبا
فهذا جهدي أهديه ... إلى أبتي الذي ورعا

والدي أطال الله عمره

أميرة قلبي والدتي ... وسيدتي ومولاتي
و يا من حبها فوح ... لورد أو لريحان
أناجي الرب بالدعوى ... بأن يبقيها كالبان

والدتي حماها الله

إلى من كانوا سندا لي ودعما طوال السنين الماضية إلى من يشاركني أفراحي وأتراحي أهدي هذا العمل المتواضع

أخوتي وأخواتي

كلمة شكر

إلى الإنسانة التي أضاءت لي الدرب لإكمال بحثي هذا......فكانت لي الزاد والمعين طوال فترة الإشراف..... ولم تبخل علي بنصح أو إجابة أو توجيه
المشرفة على رسالتي الأستاذة الدكتورة تهاني علي

إلى من شارك في الإشراف وكان لي سندا وعونا ولولاه لم يتم انجاز الرسالة ,وبإذن الله لن أنسى فضله على راسي
الأستاذ الدكتور مطيع كرم

إلى أستاذي ومنهل علمي منذ كنت طالبا في كلية الطب ,والذي كان له الفضل الكبير في تسهيل كثير من أمور الرسالة بارك الله فيك
الأستاذ الدكتور عماد أبو عسلي

إلى كل من فتح لي قلبه وصدره ......وعلمني أن الطب رسالة قبل أن يكون مهنة ....إليهم جميعا الشكر والإمتنان

وأخيرا لا يسعني إلا أن أتوجه بالتحية إلى أساتذتنا الكرام الذين كان ولا يزال لجهودهم الدور الكبير في دفع عجلة التقدم الطبي في هذا البلد إلى الأمام من أجل خدمة أبناء الإنسانية جمعاء وتخفيف آلامهم .

مخطط الدراسة النظرية

1-تعريف فاقة الدم الانحلالية

الآلية الإمراضية

2-اليرقان وفرط البليروبين عند الوليد

- الآلية
- التظاهرات السريرية
- التشخيص التفريقي
-العلاج

3- الداء الانحلالي عند حديثي الولادة

- مقدمة
- الآلية الإمراضية

4- عدم توافق ABO :

- الوبائية
- الإمراضية
- التظاهرات السريرية
- التشخيص
- الوقاية
- المعالجة

5 – عدم توافق RH :

- اصطلاح التسمية
- الوبائية
- الإمراضية
- التظاهرات السريرية
- الموجودات المخبرية
- التشخيص :

١- تشخيص قبل الولادة

٢- تشخيص بعد الولادة

- المعالجة :

١- المعالجة داخل الرحم

٢- المعالجة بعد الولادة

- الوقاية من التمنيع المخالف RHD

6- أهمية النظم الدموية الأخرى أثناء الحمل:

- مقدمة
- الوبائية
- الامراضية
- الأضداد الخاصة المترافقة مع HDFN
- الأضداد الخاصة غير المترافقة مع HDFN

١ - تعريف فاقة الدم الانحلالية:
يعرف الانحلال بأنه تحرر محتوى الكريات الحمر من الخضاب وهذا يتضمن حتماً تمزقاً أو إصابة في غشاء الخلية ، ويكون الانحلال فيزيولوجياً إذا استهلك كمية محددة من الكريات الحمر بعد انتهاء مدة حياتها الطبيعية والتي تتراوح بين 80 - 145 يوماً بالنسبة للكهل في حين أن عمر الكرية الحمراء لوليد في تمام الحمل هو 60-80 يوماً فقط وقد تكون قصيرة 35- 50 يوماً في الخديج . ويتم الانحلال الفيزيولوجي ضمن الخلايا الشبكية البطانية في النقي والطحال . ويصيب الانحلال أيضاً مصورات الكريات الحمر في النقي قبل انتهاء نضجها وهذا طبيعي أيضاً .
يؤدي انحلال هذه الكمية القليلة والمحددة من الكريات الحمر إلى تحرر الهيموغلوبين ثم تعود المصورات الحمر من جديد لإنتاج كريات جديدة تعوض الكمية التالفة ، وفي الحالة الطبيعية هناك توازن دائم بين التالف ومقدار الإنتاج للكريات الحمر .

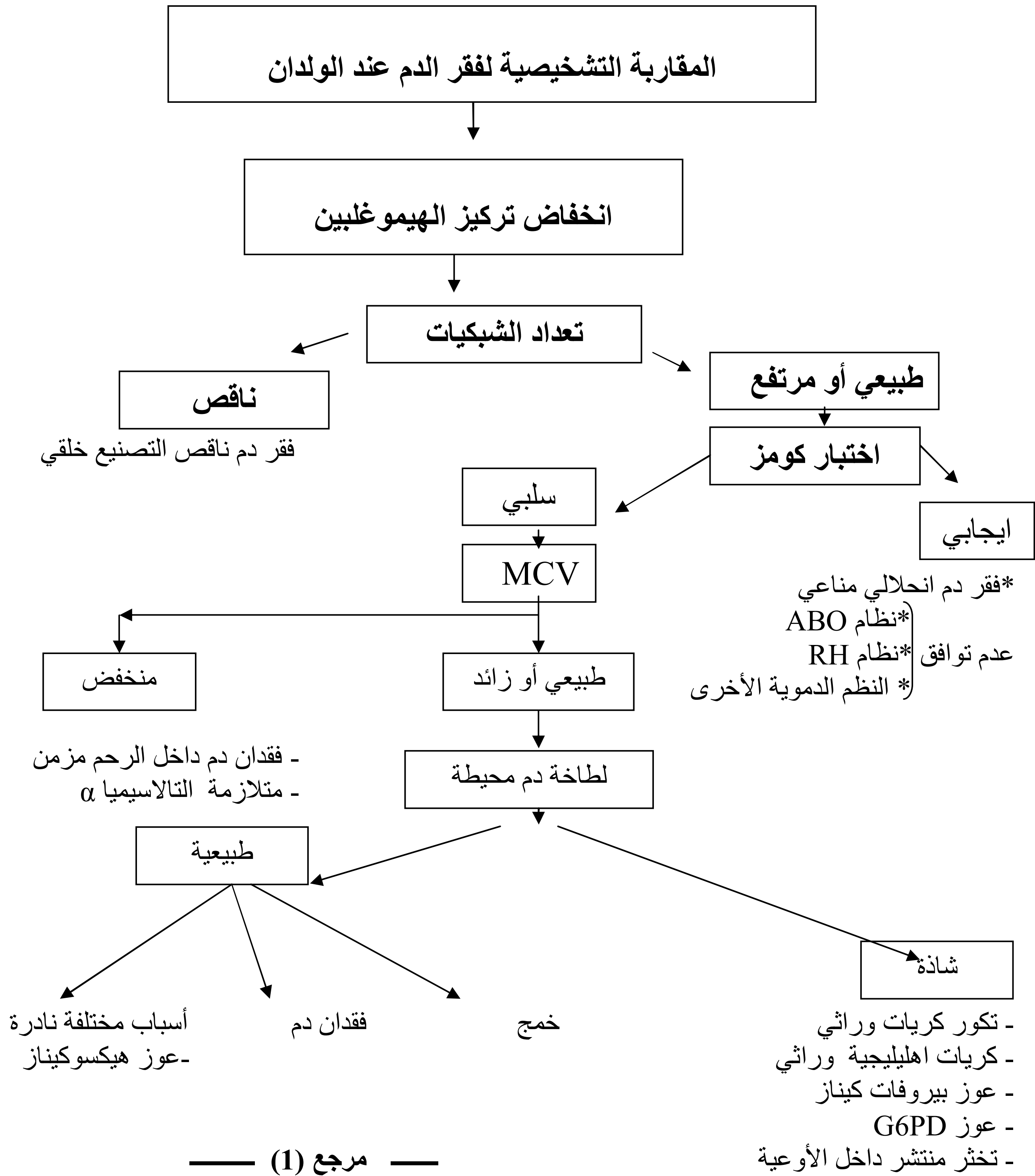
<u>الآلية الامراضية :</u>
عندما يقصر عمر الكرية الحمراء تنقص كتلة الكريات الحمر الجائلة وكذلك تزويد النسج بالأكسجين ، وهذا يؤدي إلى زيادة إفراز الاريتروبيوتين الذي يحث النقي على إنتاج الحمر لإعادتها إلى السواء . أما عندما يتجاوز التخريب 8 أضعاف الطبيعي (عمر الكرية أقل من 15 يوماً) فلا يستطيع النقي الطبيعي المعاوضة ويحدث فقر دم انحلالي . ومن ناحية أخرى إذا كان النقي غير طبيعي أو نقص تزويده بالحديد والمواد الأساسية لإنتاج الدم فإن فقر الدم واقع على كريات بعمر أقل من 20 يوماً.
وبشكل عام يمكن أن نصنف التغيرات المرضية في فقر الدم الانحلالي كما يلي :

I – التأثيرات الناتجة عن تخرب الكريات الحمر:

1- ارتفاع البليروبين غير المباشر.
2- نقص أوانعدام الهابتوغلبين.
3- ارتفاع اليوروبيلينوجين البولي.
4 – فرط نشاط الجهاز الشبكي البطاني.
5- خزن الهيموسيدرين (كبد وطحال).

II – التأثيرات الناتجة عن زيادة إنتاج الحمر :

1 – زيادة عدد الشبكيات
٢- تمدد النقي العظمي ، فرط الخلوية و خاصة بالجملة الحمراء .


المقاربة التشخيصية لفقر الدم عند الولدان
انخفاض تركيز الهيموغلبين
تعداد الشبكيات
ناقص
فقر دم ناقص التصنيع خلقي
طبيعي أو مرتفع
اختبار كومز
سلبي
ايجابي
*فقر دم انحلالي مناعي
*نظام ABO
*نظام RH
* النظم الدموية الأخرى
عدم توافق
MCV
منخفض
طبيعي أو زائد
- فقدان دم داخل الرحم مزمن
- متلازمة التالاسيميا α
لطاخة دم محيطة
طبيعية
شاذة
أسباب مختلفة نادرة
-عوز هيكسوكيناز
فقدان دم
خمج
- تكور كريات وراثي
- كريات اهليليجية وراثي
- عوز بيروفات كيناز
- عوز G6PD
- تخثر منتشر داخل الأوعية

مرجع (1)

٣- فرط بليروبين الدم عند الوليد :

يعتبر فرط بليروبين الدم أمراً شائعاً وفي معظم الحالات يكون فيزيولوجياً عند الولدان ، ورغم ذلك فإن الحالات الشديدة غير المعالجة وفرط البليروبين الدم غير المباشر قد يكون ذو سمية عصبية ، ويشير فرط بليروبين الدم المباشر عادة إلى آفة جَّدية .
يلاحظ اليرقان خلال الأسبوع الأول عند ٦٠% تقريباً من الولدان بتمام الحمل و٨٠ % تقريباً من الخدج . وينجم اللون الأصفر عن تراكم صباغ البليروبين غير المباشر المتشكل عن انحلال الخضاب والمنحل في الدسم في الجلد .

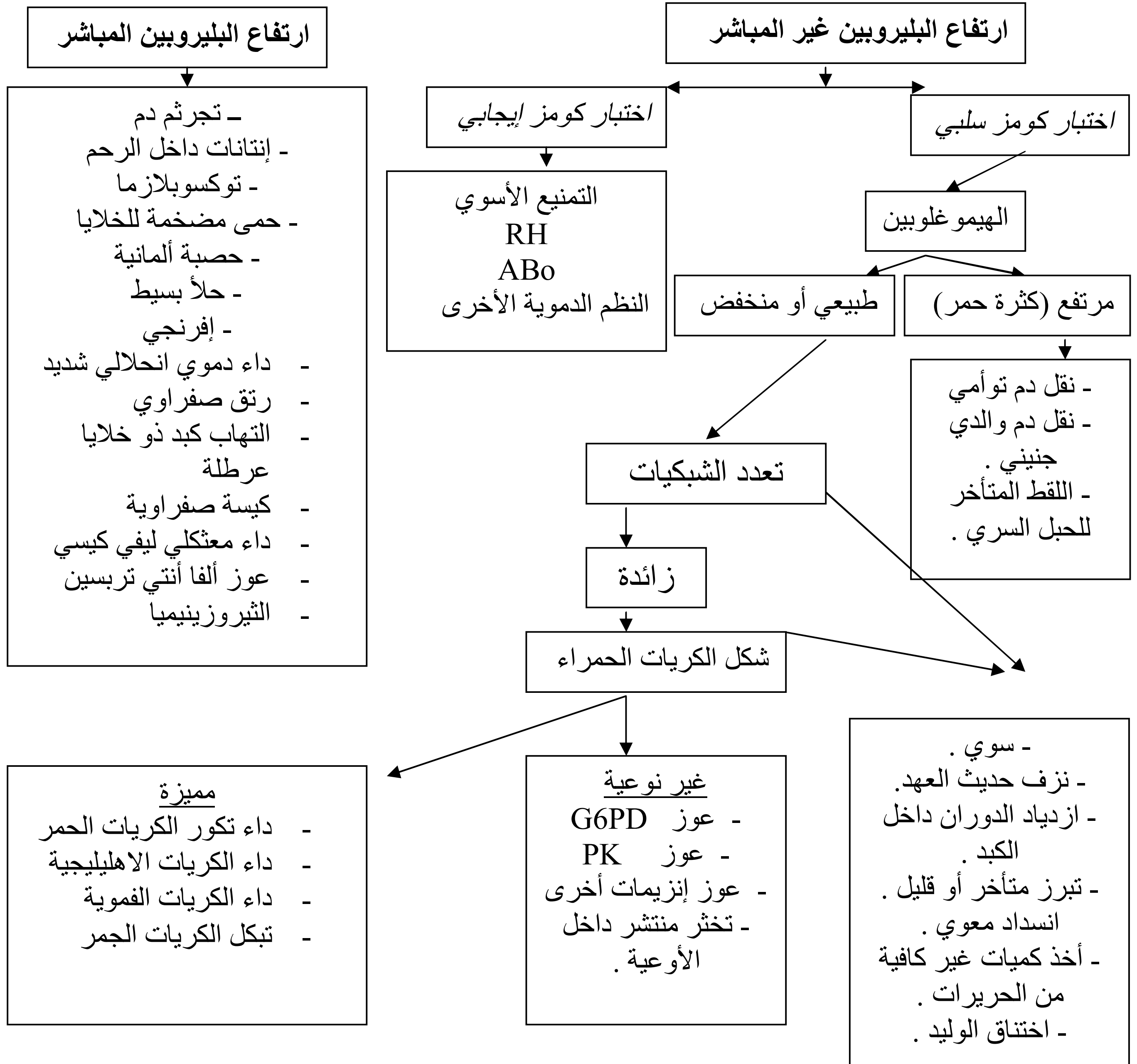
الآلية:

يعتبر استقلاب الوليد للبليروبين أمراً انتقاليا بين مرحلة الحياة الجنينية التي يكون فيها للمشيمة الدور الرئيسي في طرح البليروبين الذواب في الدسم ، ومرحلة البالغ والتي يطرح فيها البليروبين المباشر الذواب في الماء من الخلايا الكبدية عبر الجهاز الصفراوي إلى السبيل المعوي .وتزداد التأثيرات السمية لارتفاع البليروبين غير المباشر في المصل بوجود العوامل التي تنقص احتباس البليروبين في الدوران (نقص بروتينات الدم – إزاحة البليروبين من مواقع ارتباطه على الألبومين بالارتباط التنافسي لبعض الأدوية – الحماض – زيادة تركيز الحموض الدسمة الحرة التالي لنقص سكر الدم – المخمصة – انخفاض الحرارة) . أو العوامل التي تزيد من نفوذية الحاجز الدموي – الدماغي أو غشاء الخلايا العصبية للبليروبين أو قابلية الخلايا الدماغية للتأذي بنقص الأكسجة :الخداجة – فرط الحلولية – الإنتان ،وتنقص التغذية الباكرة مستوى البليروبين علماً أن الإرضاع الوالدي والتجفاف يرفعان المستوى المصلي للبليروبين .

التظاهرات السريرية :

قد يكون اليرقان واضحاً منذ الولادة وقد يظهر في أي فترة خلال مرحلة الوليد اعتمادا على سبب حدوثه . يبدأ اليرقان عادة في الوجه ،وبازدياد المستوى المصلي يمتد إلى البطن ثم إلى الأطراف،ويتطلب اليرقان الواصل إلى منتصف البطن ، (والمترافق مع أعراض أو علامات أو وجود عوامل خطورة تقترح وجود يرقان غير فيزيولوجي أو انحلالا دمويا ً)تقييماً أكثر . يمكن استعمال icterometer أو مقياس اليرقان عبر الجلد لمسح الولدان ، ولكن يستطب قياس سويات البليروبين المصلية للمرضى الذين لديهم يرقاناً مترقي أو أعراض أو لديهم خطورة لانحلال دم أو إنتان .
يميل اليرقان الناجم عن توضع البليروبين غير المباشر لصبغ اللحف في الجلد بلون أصفر لماع أو برتقالي ، في حين يميل اليرقان الانسدادي (المباشر) لأن يكون ذا لون أصفر مخضر (موحل) . قد يبدو المصابون واهنين . وقد يكون الإرضاع سيئاً ، نادراً ما تظهر علامات اليرقان النووي خلال اليوم الأول لليرقان .

مقاربة ترسيمية لتشخيص اليرقان الوليدي جدول(1)



مرجع-1

التشخيص التفريقي:

يستلزم فرط البليروبين اللامباشر والذي يظهر عند الولادة أو خلال الــ ٢٤ ساعة الأولى من الحياة إنتباهاً خاصاً . وقد يكون ناجماً عن كثرة الأرومات الحمر الجنينية - نزف خفي – إنتان – إصابة بالحمى المضخمة للخلايا - الحصبة – الإنتان الخلقي بالمقوسات . نفكر بالانحلال الدموي عند الارتفاع السريع لبليروبين المصل (> ٠,٥ مغ / دل/ ساعة) ، وجود فقر دم ، شحوب ، كثرة الشبكيات ، ضخامة كبدية طحالية ، وجود قصة عائلية إيجابية . يكون اليرقان الذي يظهر خلال اليومين الثاني والثالث من العمر فيزيولوجياً عادة لكنه قد يمثل شكلاً أكثر شدة .إن اليرقان العائلي غير الانحلالي (كريغلر-نجار) ويرقان الإرضاع الوالدي يشاهدان عادة في اليومين الثاني والثالث بعد الولادة . ويقترح اليرقان الذي يظهر بعد اليوم الثالث وخلال الأسبوع الأول وجود إنتان جرثومي أو إنتان في السبيل البولي ، وقد يكون ناجماً عن إنتانات أخرى خاصة الإفرنجي – المقوسات – الحمى المضخمة للخلايا أو بعض الفيروسات المعوية . يمكن لليرقان التالي للكدمات الشديدة أو الأورام الدموية أن يظهر خلال اليوم الأول أوبعد ذلك خاصة لدى الولدان الخدج . وقد يقود احمرار الدم إلى يرقان باكر.

يقترح اليرقان الحادث لأول مرة بعد الأسبوع الأول من الولادة : اليرقان المرافق للإرضاع الوالدي – إنتان دم – رتق طرق صفراوية خلقي – التهاب كبد – فقر دم انحلالي خلقي (تكور كريات) ، وربما فاقات الدم الانحلالية الأخرى (عوز بيروفات كيناز- فاقات الدم الانحلالية الأخرى اللاتكورية) . أو فقر دم ناجم عن الأدوية (عوز خلقي لـ G6PD) .

وكل المرضى العرضيين أو الذين توجد لديهم علامات سريريه يجب تقييمهم بدقة يتضمن: تحديد البليروبين المباشر وغير المباشر ، الخضاب ، تعداد الشبكيات ، اختبار كومز . فحص اللطاخة المحيطية

ويشير فرط البليروبين غير المباشر وزيادة الشبكيات واللطاخة التي تظهر تحطم الكريات الحمر وجود فاقة دم انحلالية وفي غياب عدم توافق الزمر الدموية يجب التفكير بانحلال دم محرض بآليات غير مناعية ، وفي حال فرط البليروبين المباشر يجب التفكير بالتهاب كبد ، ركوده صفراوية ، أخطاء الاستقلاب المورثة ، التليف الكيسي والإنتان ، وأما إذا كان اختبار كومز سلبي و البليروبين المباشر وتعداد الشبكيات كلها سوية يمكن النظر للحالة على أنها فرط بليروبين غير مباشر فيزيولوجي .

اليرقان الفيزيولوجي:

تكون مستويات البليروبين غير المباشر في الحبل السري بحدود 1-3 ملغ / دل في الظروف الطبيعية ، و يرتفع بمعدل أقل من 5مغ / 24 ساعة . و هكذا يصبح اليرقان مرئياً بقدوم اليوم الثاني أو الثالث للحياة ، مع قمة ظهور بين اليومين 2-4 بمستوى 5-6 مغ/دل ثم ينخفض ليصل حتى 2 مغ/دل بين اليومين الخامس و السابع للحياة ، و يعرف هذا اليرقان بالفيزيولوجي . و قد عرف بأنه ناجم عن زيادة إنتاج البليروبين التالي لتحطم الكريات الحمر الجنينية المترافق مع القصور العابر في قبط البليروبين الكبدي . و بشكل عام تصل سويات البليروبين غير المباشر عند 6-7% من الولدان مكتملي النضج على ما فوق 12.9 مغ/ دل . وعند أقل من 3% تكون فوق 15 مغ / دل . وتنخفض معدلات البليروبين غير المباشر عند الولدان مكتملي النضج لتصبح مماثلة لسوياتها عند البالغين (1 مغ/دل) في اليوم 10-14مغ /دل . ويجب إجراء قياسات لسوية البليروبين الساعية النوعية خلال 24-72 ساعة الأولى من الحياة في حال وجود عوامل خطورة كولدان الأمهات السكريات ، العرق (الصيني – الياباني – الكوري – الأمريكي الأصلي) . الخداج – الإقامة بأماكن مرتفعة – احمرار دم – جنس ذكر – ورم دموي رأسي – نقص وزن – تأخر حركات معوية ، وجود شقيق كان لديه يرقان فيزيولوجياً .

يشير استمرار فرط البليروبين غير المباشر لما بعد الأسبوع الثاني إلى وجود : فاقة دم انحلالية – عوز ناقلة الغلوكورونيل الخلقي – يرقان الإرضاع الولادي – قصور الدرق – الانسداد المعوي .

أما عند الخدج فيميل الارتفاع في أرقام البليروبين لأن يكون مماثلاً أو أبطأ قليلاً منه عند مكتملي النضج و لكن خلال مدة زمنية أطول ، وقد تصل مستويات البليروبين إلى حدود عالية و يتم الوصول للقمة عادةً بين اليومين 4-7 بمقدار 8-12 مغ/دل ، وقلما يلاحظ اليرقان بعد اليوم 10 للولادة .
يبنى تشخيص اليرقان الفيزيولوجي عند الوليد تمام الحمل أو الخديج فقط بنفي الأسباب المعروفة لليرقان و بناءً على القصة و السير السريري و الموجودات المخبرية ، و بشكل عام لا بد من إجراء بحث لتحديد سبب اليرقان و ذلك إذا:
1- ظهر اليرقان خلال 24-36 ساعة الأولى من الحياة .
2- ارتفاع البليروبين بمعدل أسرع من 5 مغ / دل / 24 ساعة .
3- إذا كان بليروبين المصل اكبر من 12 مغ / دل عند الوليد المكتمل النمو ، أو 10-14 مغ / دل عند الخدج
4- استمرار اليرقان لما بعد الأيام 10-14 من الحياة .
5- ارتفاع سوية البليروبين المباشر إلى أكثر من 2 مغ / دل في أي وقت .
6- وجود قصة عائلية لداء انحلالي – شحوب – ضخامة كبدية – فشل المعالجة الضوئية في إنقاص سويات البليروبين – الإقياء – الدعث – ضعف الرضاعة – نقص الوزن الشديد – توقف التنفس- بطء القلب – انخفاض الحرارة – براز شاحب اللون – بول غامق إيجابي البليروبين – علامات اليرقان النووي .

اليرقان النووى :

متلازمة عصبية تنجم عن مرورالبليروبين غير المباشر الذواب في الدسم عبر الحاجز الوعائي الدماغي وترسبه في الجسم تحت المهاد والحصين وقشرة النواة العدسية والأجسام المخططة للمهاد والنويات المخيخية ، وهو نادر عند الولدان الأصحاء بغياب الانحلال إذا كانت سوية البليروبين تحت الـ ٢٥ مغ / دل . والقليل من الأدلة تقترح أن سوية البليروبين غير المباشر تحت ٢٥ مغ / دل تؤثر على درجة ذكاء IQ الولدان الأصحاء مكتملي النضج بدون وجود داء انحلالي ، وكلما كان الوليد أقل نضجاً كلما ازدادت درجة تأهبه للإصابة باليرقان النووي. تظهر أعراض اليرقان النووي بعد الولادة بـ ٢ – ٥ أيام عند تامّي النضج وقد يتأخر حتى اليوم السابع عند الخدج وتشمل الوسن وضعف الإرضاع ونقص منعكس مورو ثم يبدو الوليد مريضاً جداً أو مثبطاً مع تناقص المنعكسات الوترية وعسرة تنفسية ثم تظهر قعس ظهري وانتباج نافوخ وحركات نفضية وبكاء حاد عالي الطبقة ، وفي الحالات المتقدمة اختلاجات وتشنجات وباستعمال معايير تشريحية مرضية فإن ثلث الرضع (مهما كان الحمل) سيطورون يرقاناً نووياً بوجود داء انحلالي غير معالج مع سويات بليروبين تتجاوز ٢٥ – ٣٠ مغ / دل ، وبدراسات فتح الجثة تبين أن نسبة الحدوث تصل حتى ٦ – ١٢ % من الخدج الذين حدث لديهم فرط بليروبين مرتبط بعوامل خطر . يتوفى ٧٥ % من الخدج أو أكثر من الرضع المصابين باليرقان النووي ، و ٨٠ % من الناجين نجد لديهم حركات رقصية كنعية ثنائية الجانب وتخلف عقلي وتشنجات عضلية لا إرادية و صمم و شلل رباعي تشنجي .



علاج فرط بليروبين الدم :

تهدف المعالجة (بغض النظر عن السبب) إلى منع وصول تراكيز البليروبين غير المقترن إلى السويات السامة عصبياً . فينصح عادة بالمعالجة الضوئية ، وفي حال عدم نجاحها يلجأ إلى تبديل الدم للحفاظ على الحد

الأعلى للبليروبين تحت السويات المذكورة في الجدول (٢) عند الخدج والجدول (٣) عند الولدان مكتملي النضج الأصحاء بدون انحلال دم . تجب الموازنة بين خطورة التأذي العصبي بفرط البليروبين والخطر المرافق للمعالجة عند كل طفل ، لم توضع معايير حديّة عامة لبدء المعالجة الضوئية نظراً لأن الحصول على نتائج مقيسة بالمعالجة الضوئية يستغرق ٦ – ١٢ ساعة ، وعند تحديد سبب اليرقان لابد من معالجته؛ كالصادات في سياق معالجة إنتان الدم ، مع معالجة العوامل الفيزيولوجية التي تزيد الأذيات العصبية (كإصلاح الحماض) .

- تم إيراد مخطط Bhutani (٤) الذي يظهر تراكيز البليروبين الكلي في المصل مرتبطاً بالعمر بالساعات عند الولدان الأصحاء بتمام الحمل والخدج

- تم إيراد مخطط (٥) الذي يظهر تراكيز البليروبين عبر الجلد مرتبطاً بالعمر بالساعات عند الولدان الأصحاء بتمام الحمل .

الجدول (٢) سويات البليروبين غير المباشر القصوى المسموح بها
(مغ / دل) عند الولدان الخدج

وزن الولادة (غ)	دون اختلاطات	مع اختلاطات
1000 >	13-12	12-10
1250-1000	14-13	12-10
1499-1251	16-14	14-12
1999-1500	20-16	17-15
2500-2000	22-20	20-18

تتضمن الاختلاطات الاختناق حول الولادة ، الحماض ، نقص الأكسجة نقص الحرارة ،
نقص ألبومين الدم ، التهاب سحايا ، نزف ضمن البطينات ، انحلال الدم ، نقص السكر .
علامات اليرقان النووي .
نبدأ بالمعالجة الضوئية عادةً عندما تصل سويات البليروبين غير المباشر 50-70% من الحد الأقصى، و في حال تجاوز هذه الحدود أو إذا كانت المعالجة الضوئية غير فعالة في تخفيض رقم البليروبين أو إذا وجدت علامات اليرقان النووي يستطب تبديل الدم .

ـــ مرجع (1)ـــ

الجدول (3) مقاربة فرط بليروبين الدم غير المباشر عند الولدان مكتملي النضج الأصحاء بدون انحلال دم IP

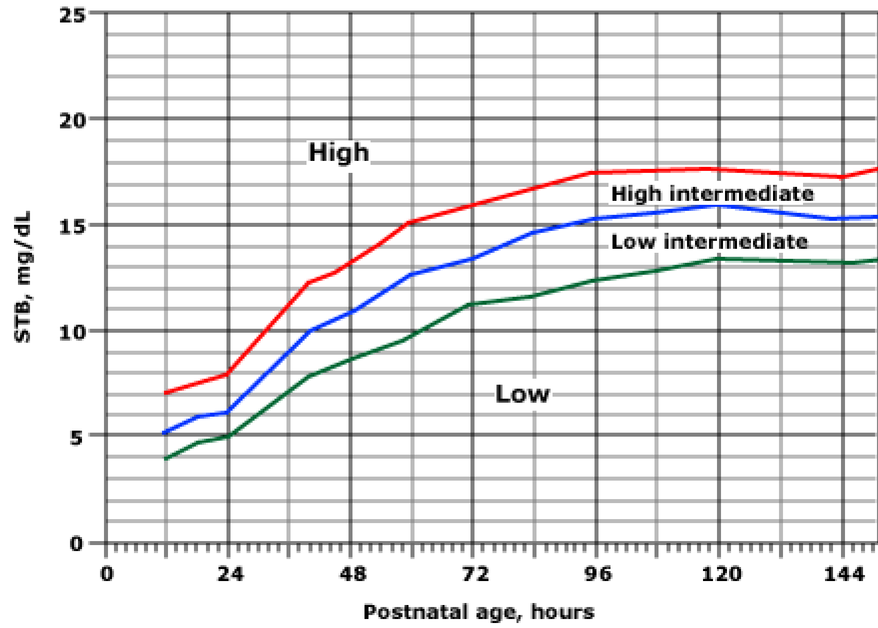
العمر بالساعات	معالجة ضوئية	معالجة ضوئية مكثفة مع التحضير لتبديل دم*	تبديل دم عند فشل المعالجة الضوئية S
24 >	+	+	+
II 48-24	18- 15 ≤	25≤	20≤
72-49	20-18 ≤	30 ≤	25≤
72<	20 ≤	30 ≤	25 ≤
>أسبوعين	**	**	**

- *: إذا كانت سوية البليروبين عالية منذ البداية ، تستطب المعالجة الضوئية المكثفة ريثما التحضير لتبديل الدم وإذا فشلت المعالجة الضوئية في تخفيض سويات البليروبين نبدأ بتبديل الدم
- +: لايشاهد اليرقان في 24 ساعة الأولى عند الولدان الأصحاء
- ** : يستلزم اليرقان الحادث بعد الأسبوع الثاني من العمر أو المستمر لما بعد الأسبوع الثاني مع ارتفاع ملحوظ في قيم بليروبين الدم المعالجة والدراسة المفصلة ، فقد يكون ناجماً عن آفة جدية كرتق الطرق الصفراوية الغالاكتوزيميا قصور الدرق ، أو التهاب الكبد عند الوليد .
- S : نبدأ بالمعالجة الضوئية المكثفة لسويات البليروبين المذكورة في هذا الحقل وهي تخفض سوية البليروبين عادة بمعدل 1-2 مغ / دل في 4-6 ساعات وهذا يترافق عادة مع إعطاء سوائل وريدية بمعدل 1-1.5% الحاجة اليومية مع الاستمرار بالتغذية الفموية
- II : من غير المعتاد وجود فرط بليروبين لهذه الدرجة خلال 48 ساعة من الولادة ويجب أن تقترح وجود انحلال الدم ، النزف الخفي أو أسباب فرط بليروبين الدم المباشر
- IP: نبدأ تبديل الدم في حال وجود انحلال دموي بسويات بليروبين غير مباشر ≥ 20 بأي عمر، لايعرف بدقة الحد الذي يستطب فوقه معالجة فرط بليروبين الدم غير المباشر عند الولدان مكتملي النضج الأصحاء ذوي الإرضاع الوالدي . تضمن الخيارات العلاجية الاستمرار بالإرضاع والبدء بالمعالجة الضوئية أو إيقاف الإرضاع (واستعمال المحضرات الجاهزة) . مع أو بدون معالجة ضوئية .
- في حال وجود أي علائم لليرقان النووي خلال تقييم الطفل أو علاجه بأي مرحلة وبأي سوية لبليروبين الدم ، يستطب إجراء تبديل دم بشكل فوري .

مرجع (١)

مخطط Bhutani (4)

مخطط تراكيزالبليروبين الكلي في المصل (TSB) مرتبطاً بالعمر بالساعات عند الولدان الأصحاء بتمام الحمل والخدج .

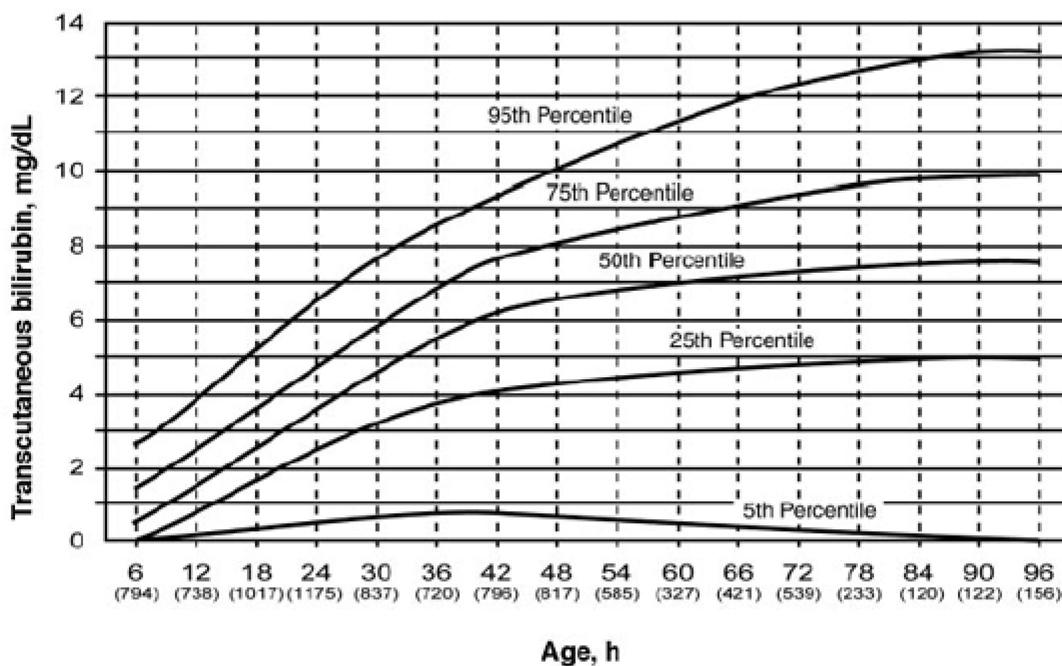


يتم تحديد مناطق الخطر وفقاً للنسب المئوية : مرتفع (TSB ≥ 95 Th) .
متوسط مرتفع (95 Th > TSB ≥ 75 TH) . متوسط منخفض (75 Th > TSB ≥ 40 Th)
ومنخفض (TSB < 40 Th) . إن الولدان ذوي القيم في مناطق الخطر يزداد لديهم خطر حدوث فرط بليروبين هام سريرياً يتطلب التدخل .

— مرجع (٢) —

ـ مخطط (5) ــ

مخطط تراكيز البليروبين عبر الجلد (TcB) (مغ/ دل) عند الولدان الأصحاء بتمام الحمل .



يظهر المخطط خطوط النسب المئوية لتراكيز البليروبين عبر الجلد 5 Th، 25 Th، 50 Th ، 75 Th ، 95 Th. وهذه المعلومات مأخوذة من قياسات على 9337 وليداً صحيحاً ناضجاً (عمر حملي ≥35 أسبوعاً)

ــ مرجع (3) ــ

Aـ المعالجة الضوئية :

يخف اليرقان السريري و فرط البليروبين غير المباشر بالتعرض عالي الكثافة للضوء في الطيف المرئي ، يمتص البليروبين الضوء بشكل أعظمي في المدى الزرق (420 -470 نانو متر) و رغم ذلك فإن الطيف الأبيض الواسع ، الضوء الأزرق ، و ربما الأخضر ' كلها فعالة في تخفيض سويات البليروبين ، يمتص البليروبين في الجلد الطاقة الضوئية و التي بآلية التماكب المتساوي الضوئي photoisomerization تقلب الخاصية السمية للبليروبين غير المقترن 4Z.15Z إلى النظير المماكب 4Z.15E . و هو الذي ينتج عن التفاعل العكوس و يطرح في الصفراء دون الحاجة للاقتران ، كما تقلب المعالجة الضوئية البليروبين بحد ذاته عبر تفاعل غير عكوس إلى المماثل التركيبي Lumirubin و الذي تطرحه الكليتان بشكل غير مقترن .
لقد خفض استعمال المعالجة الضوئية من الحاجة إلى تبديل الدم عند الولدان الخدج و مكتملي النضج المصابين باليرقان الانحلالي وغير الانحلالي ، وعندما يوجد استطباب لتبديل الدم لا يمكن استخدام المعالجة الضوئية كبديل عنه .
تستطب المعالجة الضوئية فقط عندما يتم إثبات وجود فرط بليروبين الدم المرضي ، ولابد من معالجة الأسباب الرئيسية لليرقان بشكل مواز . يعتمد الأثر العلاجي على الطاقة الضوئية الممتصة من طيف

الأمواج المستخدم ، المسافة بين الطفل والضوء وسطح الجسم المعرض للضياء ، درجة الانحلال ، الاستقلاب الحيوي وطرح البليروبين

المعالجة الضوئية المكثفة : تستخدم عندما تقارب سويات البليروبين غير المباشر تلك المذكورة في الجدولين (2) و (3) تستلزم هذه المعالجة وجود أنابيب نيون خاصة بالمعالجة الضوئية توضع على بعد 15- 20 سم من الرضع واستخدام لفافة مكونة من ألياف بصرية ضوئية تحت ظهر الطفل وبذلك نزيد من السطح المعرض للضياء .

تطبق المعالجة الضوئية باستمرار ويقلب الطفل بشكل متكرر لضمان تعرض الجزء الأكبر من الجسم ، وتوقف المعالجة حالما تنخفض قيم البليروبين غير المباشر إلى السويات الآمنة وفقاً لعمر ووزن وحالة الرضيع .ولابد من مراقبة قيم بليروبين الدم والهيماتوكريت كل 4-8 ساعات عند الرضع الذين لديهم داء انحلالي أو الذين لديهم قيم بليروبين قريبة من السمية . راجع المخطط (6) .



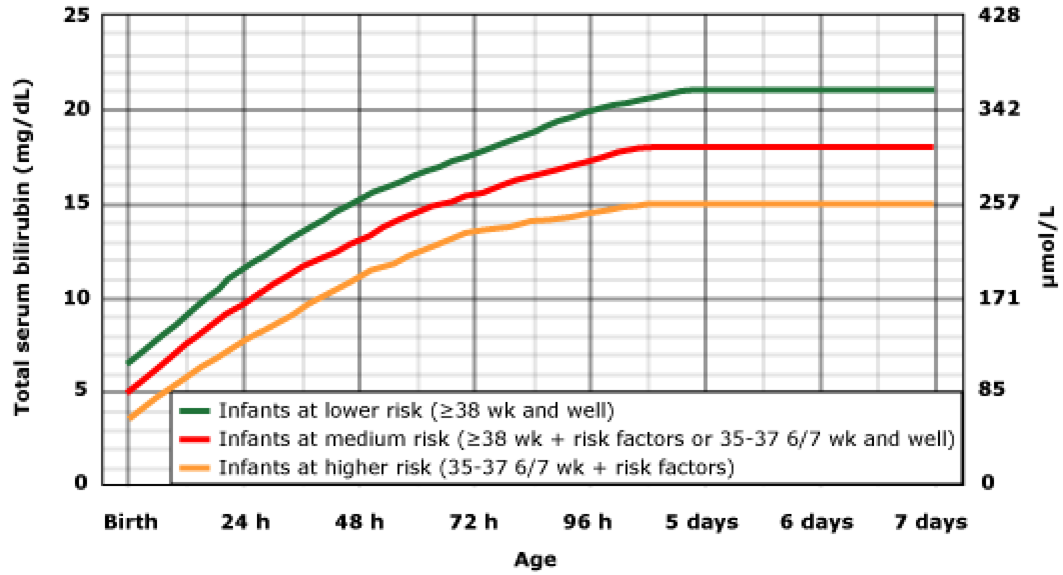
B – ***تبديل الدم :***

لابد من تكرار هذه العملية كلما دعت الحاجة لإبقاء سويات البليروبين غير المباشر تحت القيم المذكورة في الجدول (2 -3) ويعتبر ظهور العلامات السريرية لليرقان النووي استطباباً لتبديل الدم أياً كانت سوية البليروبين . ويمكن للأصحاء مكتملي النضج الذين لديهم يرقاناً فيزيولوجياً أو يرقان حليب الأم أن يتحملوا تراكيزاً أعلى بقليل من 25 مغ / دل بدون تأثير مرضي واضح .

في حين أن الولدان الخدج المرضى قد يطورون يرقاناً نووياً بسويات أخفض بكثير، إن السوية التي تقارب السوية التي تعتبر حرجة بالنسبة للرضيع قد يكون استطباباً لتبديل الدم خلال اليوم أو اليومين الأولين من الحياة عند توقع حدوث ارتفاع أكثر في قيم البليروبين لكن لايستطب ذلك في اليوم الرابع للحياة عند الولدان مكتملي النضج أو اليوم السابع للخدج أو عندما يكون حدوث انخفاض وشيك في سوية البليروبين أمراً متوقعاً . راجع المخطط (7) .

مخطط (6)

أسس المعالجة الضوئية في الولدان المقبولين في المشفى بعمر حملي 35 أسبوعاً أو أكثر

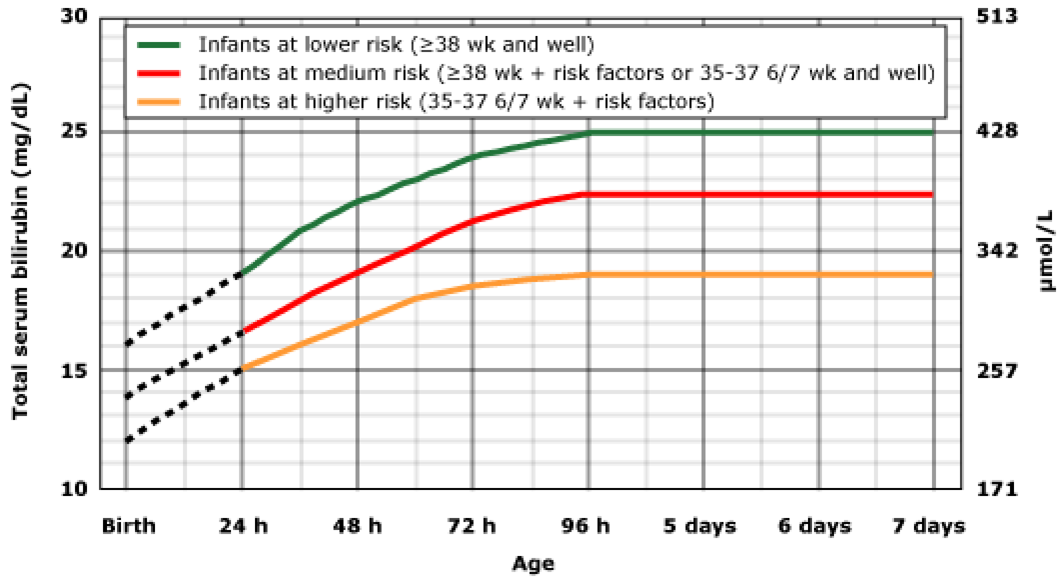


تشتمل عوامل الخطورة : أدواء انحلالية مناعية أسوية – عوز G6PD – اختناق – وسن هام – عدم ثباتية الحرارة – إنتان دم – حماض – ألبومين < 3 غ / دل إذا تم قياسه .
يمكن تعديل مستويات TSB من أجل التدخل عند الخطر المتوسط في الولدان الأصحاء ذوي 35-37 أسبوعاً ينصح بالتدخل عند مستويات TSB أخفض عند الولدان الأقرب إلى 35 أسبوعاً وعند مستويات TSB أعلى عند الولدان الأقرب إلى 37 أسبوعاً .
كما ينصح بإجراء المعالجة الضوئية في المشفى وفي المنزل عند مستويات TSB 2-3 مغ / دل (35-50 ممول /ل) ولكن يجب عدم إجراء المعالجة الضوئية المنزلية لدى أي وليد بوجود عوامل خطورة .
ملاحظة : هذه الأسس مستندة على أدلة محدودة والمستويات الموجودة تقريبية .

– مرجع (4) –

مخطط (7)

أسس تبديل الدم عند الولدان بعمر حملي 35 أسبوعاً أو أكثر



تشير الخطوط المنقطة أول 24 ساعة بشكل غير مؤكد على المعدل الواسع للظروف السريرية ومعدل الاستجابات للمعالجة الضوئية ، ويوصى بتبديل دم فوري عند الولدان الذين يبدون علامات اعتلال دماغي حاد بالبليروبين (فرط مقوية – تقوس – صعر خلقي – تشنج ظهري – حمى – بكاء حاد عالي الطبقة) . أو إذا كان TSB ≥ 5 مغ / دل (85 ميكرومول/ل) فوق هذه الخطوط .

عوامل الخطورة نفسها الواردة في المخطط (6) ، يجب قياس الألبومين المصلي وحساب معدل B / A .

هذه الأسس قدمها إجماع معظم اللجان لكنها مستندة على أدلة محدودة والقيم الموجودة تقريبية .

يوصى بتبديل الدم عند الولدان في المشفى بمستويات بليروبين تصل إلى هذه الخطوط بالرغم من المعالجة الضوئية المكثفة وبالنسبة للولدان المعاد قبولهم إذا كانت قياسات TSB فوق مستوى التبديل نعيد قياس TSB كل 2-3 ساعات مع الأخذ بعين الاعتبار تبديل الدم إذا بقي فوق المستويات المشار إليها بعد معالجة ضوئية مكثفة مدة 6 ساعات .

مرجع (5)

3 – الداء الانحلالي لحديثي الولادة HDN :

مقدمة :

وصف الداء الانحلالي لحديثي الولادة لأول مرة عام 1609 من قبل قابلة فرنسية قامت بتوليد توأمين أحدهما كان متوذماً ومات بعد الولادة فوراً ، بينما تطور لدى الآخر يرقان ومات بعد عدة أيام . وفي الثلاثمائة سنة التالية تم وصف حالات عديدة مشابهة عند حديثي الولادة و فشلوا في إنقاذها . ولم يتضح السبب الأساسي إسميا حتى عام 1905 حيث تم توضيح السبب كما يلي :
يتم مهاجمة الكريات الحمر الجنينية بأضداد من منشأ والدي ويبدأ الهجوم عندما يكون الجنين داخل الرحم ويحدث بعدم التوافق بين دم الأم و الجنين .
وفي عام 1960 أجريت تجارب في الولايات المتحدة الأمريكية وفي المملكة المتحدة اختبرت استعمال الأضداد العلاجية التي استطاعت إزالة الأضداد التي تسبب HDN من دوران الأم ، حيث أوضحت التجارب أن إعطاء الأضداد العلاجية للنساء أثناء حملهن تمنع حدوث HDN بشكل كبير .
وفي عام 1970 تم تقديم عناية جنينية روتينية تتضمن مسحاً لجميع الأمهات المتوقع أن تكون حمولهن في خطر حدوث HDN خاصة الحالات الشديدة المسؤولة عن الإملاص وموت حديث الولادة .
ونحن هنا نريد أن ندرس فقط الداء الانحلالي لحديثي الولادة المتعلق بالنظم الدموية وهو حالة تتحطم فيها كريات حمر الجنين أو حديثي الولادة من قبل أضداد مخالفة والدية تنشأ عند الأم كنتيجة مباشرة لعدم توافق الزمر الدموية بين الأم والجنين ومثال ذلك : الأم سلبية (Rh (D الحامل بجنين ايجابي (Rh (D حيث تصبح الأم متحسسة مبدئياً للكريات الحمر ايجابية (Rh (D إما بسبب نقل سابق لكريات حمراء ايجابية (Rh (D أو أثناء حدوث نزف والدي جنيني ، حيث تعبر كمية متبدلة من الكريات الحمر الجنينية عبر الحاجز المشيمي وتدخل دوران الأم ، وهذا التواجد لهذه الكريات الايجابية الغربية عند الأم هو الذي يبتدأ تشكيل الأضدادanti-Rh(D) IgG (تمنيع أسوي) القادرة على إحداث داء انحلالي في المرحلة الجنينية أو مرحلة حديث الولادة ويسمى هذا الاضطراب بكثرة الأرومات الحمر الجنينية(erythroblastosis fetalis) عندما تحدث عند الجنين ،وتسمى HDN عند حدوثه لدى حديث الولادة . ويمكن أن يحدثHDN بسبب عدم توافق ABO حيث ينشأ عندما تكون الأم من زمرة O وجنينها من زمرة دموية مختلفة (AB-B- A) .
حيث يحتوي مصل الأم على anti-A،anti-B مناعية من نمط IgG بإمكانها عبور المشيمة وإحداث انحلال للكريات الحمر الجنينية .
والأسباب الأقل شيوعاً للداء الانحلالي بالتمنيع المخايف هي الأضداد الموجهة مباشرة إلى مستضدات النظام Kell مثل (anti-K – anti –k) والنظام Kidd (anti-Jkb-anti-Jka) و Duffy (anti-Fyb، anti- Fya) وSs . أما ما تبقى من النظم (Lutheran – Lewis- M-N) فلا تحدث داء انحلاليا لأن معظم الأضداد المتشكلة هي من نمط IgM .
وكذلك لا يوجد مستضدات Le على سطح كريات حمر الجنين وهذا ما يجعل نظام لويس غير مسبب للداء الانحلالي وبالتالي فإن أهم النظم التي تحدث داء انحلالي أثناء الحمل أي فقر دم الجنين هي Dثم Kellثم c أما أهم النظم التي تحدث داء انحلالي بعد الولادة هي باقي النظم (E.C.Ss. Jkb. Jka.Fyb.Fya)إلا إذا كان تركيز الأضداد عال في مصل الأم فقد يسبب فقر دم للجنين داخل الرحم .
ويحتل نظام Kell وَ Duffy المرتبة الثانية من حيث التكرار والأهمية السريرية بعد أضداد Rh .
وفي الوقت الحالي حوالي ٤٠% من حالات التمنيع Rhو KellوDuffy وجدت عند نساء ايجابيات Rh .
وهذا التناسب بدون أدنى شك يزداد أكثر إذا تم التحري عن الأضداد اللانظامية عند الحوامل إيجابيات Rh. كلما اقتربنا نحو نهاية الحمل . وهذا التحري مرغوب فيه لتنبؤ أفضل وتشخيص أبكر لـ HDN ولتسهيل الحصول على دم موافق إذا احتاجت الأم لنقل دم إسعافي .

الإمراضية :

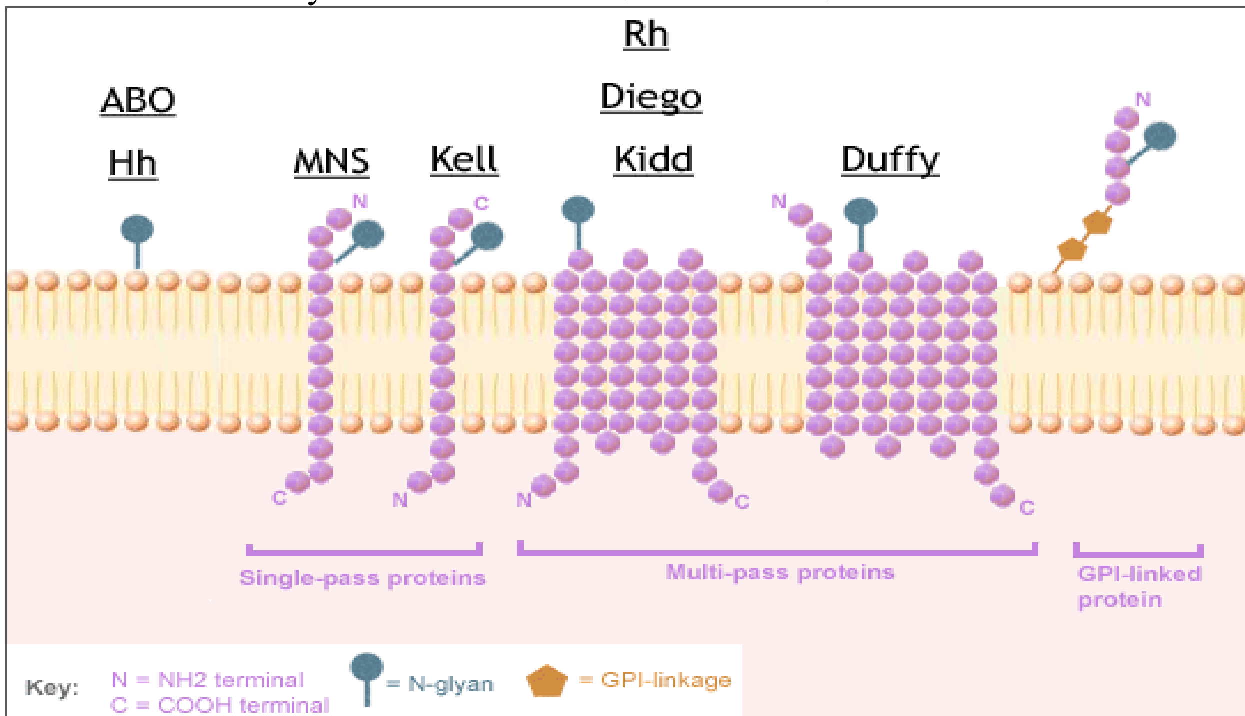
حتى يحدث HDNيجب :

1- وجود مستضد على سطح كريات حمر الجنين غائب عن كريات حمر الأم .
2- تشكيل الأم لأضداد موجهة ضد هذا المستضد.
3- هذه الأضداد قادرة على عبور المشيمة .

وتتوقف قدرة هذه الأضداد على إحداث HDN على :

a. نمط الـ IgG. (فقطIgG1 و IgG3 قادرة على عبور المشسيمة)
b. ذات تركيز مرتفع
c. ذات شره كاف للمستضد
d. قادرة على تفعيل مستقبلات البالعات للجزء Fc

والمستضدات المسؤولة هي ١٠٠ مستضد من أصل ٢٥٠ مستضد ثم التعرف عليها ،وهذه الـ ١٠٠ مستضد المسؤولة عن عدم توافق جنيني والدي بعضها مستضدات خاصة موجودة لدى بعض العائلات وبعضها مستضدات عامة غائبة لدى ٠,٢% والمستضدات الباقية .ABO. Rh .Duffy.Kell.Kidd.MNSs



ونصنف الإمراضية حسب قدرة الأضداد على إحداث HDN :

- **أضداد غير مسؤولة عن إحداث HDN:**

من بين الأضداد غير المؤذية عموماً هي تلك الموجهة مباشرة ضد مستضدات خاصة مثل : A. Sd(a).IH.I.M.Le(a).P(1) حيث تكون هذه الأضداد من نمط IgM طبيعية ولذلك لايمكنها عبور الحاجز المشيمي إضافة إلى إن مستضدات لويس غائبة عن الكريات الحمر الجنينية لذا فإنه رغم وجود أضداد IgG مهمة فلم يتم تسجيل حدوث HDN جدَّي أو ذي أهمية سريرية . بعض الأضداد الأخرى توجه ضد مستضدات أكثر تواتراً على الكريات الحمر وقادرة على إحداث ارتكاسات نقل دم انحلالية هامة ، لكن مثل هذه المستضدات VEL.Yt(a).Lu(b) غير ناضجة عند الولادة وبالتالي حتى لوكانت الأضداد من نمط IgG وبعيارات عالية فإنها لن ترتبط بكريات حمر الجنين أو حديث الولادة بعد عبور المشيمة .ويجب البحث عن هذه الأضداد في مصل حديث الولادة إذا كان خديجاً جداً واحتاج لنقل دم لأسباب أخرى غير HDN أو أنه احتاج لنقل كريات حمر بسبب فقر دم علاجي المنشأ ، وهنا يجب نقل كريا ت حمر سلبية من هذه المستضدات المماثلة .

- ***الأضداد المسؤولة عن إحداث HDN:***

١- ***أضداد عالية الخطورة :***

إن هذه الأضداد مسؤولة عن غالبية حالات HDN وتتضمن : anti-K.anti-E.anti-D,anti-c كما أن إعطاء الغلوبولين المناعي RhD قبيل الولادة قد أنقص بشكل كبير من حدوث HDN الواقع بسبب أضداد anti-D بالرغم من انه مايزال السبب الأكثر شيوعاً لتمنيع الكريات الحمر

٢- ***أضداد اقل خطورة:***

معظم الأضداد المخايفة الأخرى الشائعة والهامة سريرياً مثل(antiFy(b), anti-Fy(a), antiJk(b) (anti- Jk(a), anti-s, anti-S, anti-p, anti-C تسبب HDN خفيف إلى متوسط إذا ورث الجنين المستضد الموافق ، وتميل عيارات الأضداد لأن تكون أقل ونسبة تحطم الكريات الحمر الجنينية أيضاً أقل ومن غير الشائع إجراء تحديد لأنماط IgG . مع أن أنماطه لها دور هام في سير الحالة سريرياً .

فالأضداد IgG1 تميل لعبور الحاجز المشيمي بشكل أبكر في الحمل ومسؤولة عن معظم المراضة قبل الولادة . مقارنة مع الأضداد IgG3 التي تعبر المشيمة بشكل متأخر في الحمل وتميل لتكون أكثر إحداثا لانحلال الدم من IgG1 مسببة سيراً سريرياً أشد بعد الولادة ، أما IgG2 و IgG4 فلا تلعب دوراً أساسيا في انحلال الكريات الحمر .

4 - ***عدم توافق ABO :***

الوبائية:

يعتبر عدم توافق ABO السبب الأكثر شيوعاً لعدم التوافق الجنيني الوالدي ورغم أنه يحدث عند 25 -20% من الحمل فإن الداء الانحلالي يتطور عند 10% فقط من المعرضين .

الإمراضية:

إن HDN المرتبط بنظام ABO محصور غالباً بالأطفال ذوي الزمر B.Aمن أمهات زمرتهن O ، وعادةً يصاب الأطفال ذوي الزمرة A1و التي تملك عدد مواقع مستضدية أكثر من الزمرة A2.تميل الأضداد anti-A و anti-B المتشكلة عند أشخاص زمرتهم O لأن تكون من نمط IgG قادرة على عبور المشيمة . بينما anti –A و anti –B الموجودة في مصول الأشخاص A.B تكون من نمط IgM بالرغم من تسجيل حالات غير شائعة للداء الانحلالي لحديثي الولادة عند أطفال ولدوا من أمهات ذوات زمرة A2(6) وزمرة B(7) وعموماً يميل الداء الانحلالي هنا لأن يكون خفيفاً نسبياً وسببه الرئيسي أن الكريات الحمر الجنينية لاتعبر عن مستويات البالغين من مستضدات A،B . كما تختلف قوة مستضدات الزمر الدموية ABO على الكريات الجنينية وبناء على ذلك فلا يمكن التنبؤ بدرجة الانحلال وكذلك شدة HDN(8) وقد اقترحت دراسات سابقة أن عرق حديثي الولادة كان عامل خطر لإحداث HDN مرتبط بـABO (9) في حين أشارت دراسات حديثة إلى أن انتشار المرض الذي يتطلب معالجة لا يختلف بين الأطفال الأسيويين والسود والأسبان والقوقازين (10) .

أجريت دراسة على 1704 وليد من أمهات زمرتهن O لتحديد العلاقة بين درجة تحسس الكريات الحمر وتراكيز الخضاب و البليروبين فوجد أن الأطفال ذوو الزمر A أو B كان لديهم مستوى بليروبين مرتفع بشكل ملحوظ ومستويات خضاب أخفض من الأطفال ذوي الزمر O . والأطفال الذين كانت كرياتهم الحمر قد أبدت تحسساً أعظمياً كان لديهم مستويات البليروبين الأعلى ومستويات الخضاب الأخفض ، والأطفال الذين لم نعثر على الضد على كرياتهم الحمر أو من فك الأضداد عن كرياتهم الحمر كانت مستويات البليروبين أعلى والخضاب أخفض من الأطفال الموافقين بـ ABO وهذا أشار إلى أن هؤلاء الأطفال لديهم تحسس حمر كاف لإحداث انحلال دم متوسط الشدة (11). وهذا واضح خاصة لدى حديثي الولادة الأمريكيين من أصل إفريقي ذوي الزمرة B حيث يكون المستضد B لديهم أكثر تطوراً عند الولادة منه لدى الولدان من عروق أخرى ، وقد يكون اختبار مضاد الغلوبين المباشر (DAT) إيجابياً بشكل ضعيف عند حديثي الولادة بسبب التطور غير المكتمل للمستضدات B,A ولا داع لإجراء فك الأضداد .

التظاهرات السريرية :

يسبب عدم توافق ABO بين كريات حمر الأم والوليد إصابة متوسطة مقارنة مع تلك الناجمة عن عدم توافق Rh ويعود ذلك إلى :

1 - تعبير الكريات الحمر الجنينية عن مستضدات ABO أقل ماهو لدى البالغين .

2 - يتم التعبير عن مستضدات ABO في مختلف أنسجة الجنين منقصة من فرص ارتباط anti-B,anti-A مع المستضد الهدف على سطح الكريات الحمر الجنينية ، وبشكل عام تكون معظم الحالات خفيفة ، واليرقان هو المظهر السريري الوحيد ، ولا يكون الوليد مصاباً عادة عند الولادة ، والشحوب غير موجود ، والخزب الجنيني نادر ولانشاهد ضخامة شديدة في الكبد والطحال ، ويظهر اليرقان عادة خلال الـ 24 ساعة الأولى من الحياة ، وبشكل نادر يشتد اليرقان وتظهر علامات اليرقان النووي سريعاً.

التشخيص :

يبنى التشخيص الافتراضي على :

1 - دم الطفل: a - زمرة الدم Aأو B .

b - كومز المباشر : إيجابية ضعيفة إلى متوسطة في ٦٠% من حالات عدم توافق ABO والباقي سلبي .

c - فرط بليروبين الدم :قد تصل سويات البليروبين غير المباشر حتى ٢٠ مغ/ دل أو أكثرما لم تستخدم المعالجة الضوئية وذلك عند ١٠ – ٢٠% من الولدان المصابين .

d - سويات الخضاب عادة طبيعية لكنها قد تكون منخفضة حتى ١٠-١٢ غ / دل .

e - ارتفاع معتدل في الشبكيات لكنها قد تزداد حتى ١٠-١٥ % مع تعدد اصطباغ شديد وزيادة الكريات الحمر المنواة .

f - لطاخة الدم المحيطية : تكور كريات والتي قد تشير إلى وجود تكور كريات وراثي .

2 - دم الأم : a - زمرة الدم O

b- تحري الأضداد اللانظامية : رغم أنه دائماً سلبي لأن الكريات الحمر المستخدمة للتحري هي من نمط O وبالتالي لا يستطيع التفاعل مع anti –A – anti-B الموجودة في مصل الأم ، لكن يجب إجراؤه لكشف وجود عدم التوافق بالنظم الدموية الأخرى التي قد تكون مشاركة .

c - التحري عن الأضداد المناعية anti-B.anti-A وعيارها.

الوقاية : لا يوجد وقاية له .

المعالجة :

نادراً ما نحتاج إلى تبديل في حال HDN المرتبط ب ABO وذلك لأن دمج المعالجة الضوئية مع الإماهة الكافية والوافية هو إجراء كاف عادة لإنقاص بليروبين المصل . ومن ناحية ثانية هناك حالات تكون فيها عيارات ABO-IgG الوالدية مرتفعة جداً بحيث لا نتمكن من ضبط مستويات بليروبين المصل بمثل هذه الإجراءات لوحدها وهنا يجب تطبيق تبديل الدم .

وإذا كانت زمرة دم الوليد A فلا يجب إجراء تبديل مع دم زمرته A حتى ولو كان متطابقاً مع كريات حمر الوليد ، فكريات حمر البالغ ذو الزمرة A تحوي مستضدات A أكثر من كريات حمر حديثي الولادة ، وقد تم تسجيل حالة واحدة على الأقل في تاريخ الطب عن موت الطفل بعد مثل هذا التبديل . وتكون الكريات الحمر زمرة O و Rh مطابق لـ Rh الوليد أو(سلبي إذا كانت الأم سلبيةRh ولم يكن الحمل الأول) هي الخيار الضروري في التبديل . وبشكل عام خيارات تبديل الدم هنا مماثلة لما سيرد في عدم توافق Rh .

5 – **_عدم توافق Rh_** :

إن التطور وتطبيق الوقاية بالغلوبولين المناعي RhD منذ عام 1960 أدى إلى انخفاض هام وكبير في حدوث HDN بعدم توافق RhD . ومع ذلك ما يزال التمنيع المخايف Rh الوالدي سبباً لحدوث كثرة حمر الجنين erythroblastosis fetalis والداء الانحلالي عند حديثي الولادة . ففي إحصاء في مشافي USA كان معدل حدوث HDN-Rh عام 1986 هو 10.6 لكل 10000 ولادة مع بعض الاختلافات العرقية .

اصطلاح التسمية :

إن التسمية الصحيحة لنمط دم الحامل هو الزمرة ABO وإما إيجابي RhD أو سلبي RhD ، واستخدم بشكل شائع تسمية مختصرة هي إيجابي Rh أو سلبي Rh . لوصف الأم التي لديها أو لا تملك المستضد RhD ، على كرياتها الحمر ، ومع ذلك فهذه التسمية غير صحيحة تكنيكياً لأن النظام الدموي Rh يتألف من المستضدات e,E,c,C ، (لا يوجد مستضد d) إضافة إلى مستضدات كثيرة أخرى أقل أهمية وكمثال :
فالمرأة التي تسمى سلبية Rh (أي لا تملك المستضدD) تحمل المستضد C على كرياتها الحمر وتطور أضداداً anti c من النزف الجنيني الوالدي عبر المشيمة وهي حقاً إيجابية Rh(C) ولن تكون محمية بالغلوبولين المناعي RhD الواقي الذي تلقته ، ولديها Rh متحسس للمستضد c .
قد يكون لدى الجنين المستضد D الضعيف الذي يعبر بضعف عن محددات مستضدية أو يتواجد D الجزئي الذي تغيب منه محددات معينة . وبعض النساء بإمكانهن الرد بإنتاج الأضداد anti-D القادرة على إحداث داء انحلالي عند حديث الولادة . ولكن ذلك نادر .

الوبائية :

أول ما وجدت سلبية Rh كانت لدى القوقازيين ونسبتها ١٥% من هذه المجموعة . أما باقي الأعراق فتتوزع كما يلي :

الباسكيين	٣٠-٣٥%
فنلندا	١٠-١٢%
الزنوج الأمريكيين	٨%
سكان أمريكا الأصليين والاسكيمو	١-٢%

لقد كان عدم توافق Rh يشكل ٩٥% من الحالات أما عدم التوافق بباقي النظم فقط ٥% ، ولكن بعد تطبيق الوقاية بـ anti-D أصبح عدم توافق Rh D يشكل ٥٠% وعدم توافق باقي النظم ٥٠% .
أما نسبة حدوث عدم توافق Rh فهي ١/١٠٠٠ ولادة بعد تطبيق الوقاية ، بينما كان قبل ١٩٦٠ يشكل ٦/١٠٠٠ولادة علماً أن فعالية الغلوبولين المناعي anti-D تشكل ٩٥% .

الإمراضية :

يتم التعبير عن المستضد RhD كجزء من غشاء الكرية الحمراء في اليوم الثلاثين للحمل.وعلى العكس من بعض المستضدات الأخرى(N,M,B,A) فهو يشكل جزء من غشاء الكرية الحمراء .
يمكن أن يحدث تمنيع والدي بـ RhD عندما يتعرض الجهاز المناعي الوالدي لكريات حمراء إيجابية RhD وفي الحمل التالي تتمكن الأضداد IgG الوالدية المستجيبة من عبور المشيمة وتحسيس كريات حمر الجنين ليتم تحطيمها من قبل طحال الجنين يمكن أن يحدث التمنيع الوالدي كنتيجة لآليات عديدة :
a- النزف الجنيني الوالدي عبر المشيمة أثناء أي حمل
<u>الأسباب المحتملة لحدوث نزف جنيني والدي هي :</u>
١- الولادة

٢- الإجهاض المحرض
٣- الإجهاض العفوي
٤- الحمل الهاجر
٥- - حمل الرحى الجزئية
٦- أخذ عينة من الزغابات المشيمية
٧- بزل السائل الأمنيوسي
٨- إجراءات جنينية عبر الجلد (كتنظير الجنين)
٩- تحويل رأسي خارجي
١٠- انفكاك مشيمة
١١- رض بطني والدي ١٢- عفوي

b- الحقن بإبر ملوثة بدم إيجابي الـ RhD
c- نقل غافل لدم إيجابي RhD

إن النزف الجنيني الوالدي عبر المشيمة يعلل فعلياً كل حالات التمنيع المخايفRh الوالدي . حيث تعبر كميات صغيرة جداً ٠,١ مل من كريات حمر الجنين إلى دوران الأم في كل الحمول تقريباً وتم إثبات ذلك من قبل دراسات استخدمت Flowcytometry حيث أوضحت هذه الدراسات أن متوسط عدد الكريات الحمر الايجابية إلى الكريات الحمر السلبية هو 1 / 14100 في الدم الوالدي و هذا ما يقدر النزف الجنيني بـ 1.56 ميكرولتر عند الأمهات السلبيات اللواتي ولدن أجنة ايجابية Rh ولادة طبيعية (12) .
كما أن تكرار حدوث النزف الجنيني الوالدي العفوي يزداد مع ازدياد العمر الحملي ويصبح بأعلى قيمة عند الولادة (13) وعلى الرغم من الاعتقاد أن المستضد RhD يحرض استجابة مناعية قوية إلا أن هناك اختلافات كبيرة في الاستجابة تبعاً للأشخاص فقد أظهرت دراسات أجريت على متبرعين ذكور سلبي RhD أن حقن كمية قليلة من كريات حمر ايجابية RhD بمقدار 0.1 مل وريدياً كانت كافية لتمنيع بعض الأشخاص بينما لم يتمنع 30 % من الذكور سلبي RhD وبالرغم من إجراء حقنين آخرين (أولاً 10 مل ثم 5 مل) من كريات ايجابية RhD خلال 6 أشهر (14) وكانت الاستجابة الضدية الأولية قابلة للكشف خلال 2-6 أشهر بعد الحقن الأولي بينما سبب التعرض الثاني للمستضد RhD ازدياداً كبيراً وسريعاً في إنتاج الأضداد ، ثم أثبتت الدراسات اللاحقة أن النسبة المئوية لاستجابة الأشخاص سلبيي RhD للتمنيع بكريات حمر ايجابية RhD تعتمد على الجرعة ، فجرعة صغيرة 0.5 مل من الكريات تحرض استجابة لـ anti-Dعندبعض المتطوعين ،وتصل إلى 80 %مستجيب لوحدة من الدم (450 مل) ، تتقدم استجابة الضد ببطء ولا يصبح قابلاً للكشف في المصل حتى مرور 5-15 أسبوعاً بعد التمنيع .
فالاستجابة المناعية الأولية تعتمد على العديد من العوامل مثل :
1 – حجم وتكرار المرور الجنيني الوالدي .
2 – الأم والجنين متوافقين ABO أم لا .
3 – الجنين متماثل أم متغاير اللواقح للمستضد D .
4- الأشخاص المصابين بالإيدز AIDs قد لا يشكلون أضداد مخالفة تجاه المستضد D (15) .
كما أن شدة فقر دم الجنين تتأثر بدئياً بـ :
- تراكيز الأضداد
- أنواع الأضداد الوالدية وارتباطها بالغلوكوزيدات
- التركيب وكثافة الموقع المستضدي D
- التطور والنضج والتوزيع النسيجي لمستضدات الزمر الدموية
- جودة نقل IgG عبر المشيمة
- النضج الوظيفي لطحال الجنين
- تعدد الأشكال الذي يؤثر على وظيفة المستقبل Fc
- تواجد الأضداد المثبطة المرتبطة بـ HLA .

التظاهرات السريرية :

يشاهد طيف واسع من الإصابة الانحلالية عند الولدان المصابين المولودين لأمهات متحسسات بناء على طبيعة الارتكاس المناعي الشخصي يمكن لشدة الداء أن تكون مختلفة بشدة من الاقتصار على وجود دليل مخبري على انحلال ضعيف (15 % من الحالات) إلى فقر دم شديد مع فرط تنسج معاوض في الأنسجة المولدة للدم . وهذا يقود إلى تضخم شديد في الكبد والطحال .ويظهر الشحوب وعلامات انكسار المعاوضة القلبية (ضخامة قلبية – عسرة تنفسية) . استسقاء شديد ووهط دوراني عندما يتم تجاوز قدرة الجملة المولدة للدم على المعاوضة .
وكثيراً ما تسبب الصورة السريرية لتجمع السوائل الشاذ في أجهزة الجنين المختلفة (الجلد- الجنب – التامور – المشيمة – البريتوان – السائل الأمنيوسي) والمسمى بالخزب الجنيني وفاة الجنين ضمن الرحم أو بعد الولادة بفترة قصيرة .
قد لا يكون اليرقان ظاهرا عند الولادة بسبب تصفية المشيمة السريع للبليروبين غير المباشر الذواب في الدسم ، لكن وفي الحالات الشديدة يصبغ البليروبين السائل الأمنيوسي والحبل السري والطلاء الدهني باللون الأصفر. يكون اليرقان ظاهراً منذ اليوم الأول للولادة بسبب عجز الجملة الرابطة والطارحة للبليروبين عند الجنين عن مقابلة الحمل الزائد من البليروبين الناجم عن انحلال الدم لذلك يتراكم البليروبين غير المباشر بعد الولادة ويمكن أن يصل إلى مستويات عالية فتمثل بذلك خطراً كبيراً لاعتلال الدماغ بفرط البليروبين ، وتكون خطورة حدوث اليرقان النووي كبيرة في انحلالات الدم مقارنة مع حالات فرط البليروبين الدم غير الانحلالية .
قد يكون الولدان المولودون بعد نقل الدم داخل الرحم و المشخص لهم خزب جنيني قبل الولادة مصابين بشدة لأن استطباب نقل الدم هو وجود دليل على داء انحلالي شديد عند الجنين (استسقاء – فقر دم جنيني) . تكون سويات بليروبين الحبل السري عند أولئك الرضع عالية جداً وهذا يعكس شدة الانحلال وتأثيره على الوظيفة الكبدية .
قد يكون سير وتطور الولدان المعالجين بنقل الدم عبر الوريد السري سليماً بعد الولادة إذا زال فقر الدم واستسقاء قبل الولادة .
إن ترافق عدم توافق ABO مع عدم توافق Rh ينقص خطر التحسيس لمستضد RhD بسبب التحطم السريع لأي خلايا جنينية تتسرب من الدوران الجنيني بواسطة الأضداد الوالدية القوية anti-A و / أو anti-B منقصة من احتمال تعرض الأم للمستضد D

الموجودات المخبرية :

a – كومز مباشر ايجابي
b- الخضاب : تختلف سوية خضاب الحبل السري كثيراً ويعود ذلك لدرجة كبيرة إلى شدة الداء ، ففي الخزب الجنيني قد يكون منخفضاً حتى 3-4 غ / دل ، وبشكل مقابل قد يكون الخضاب ضمن الحدود السوية رغم انحلال الدم بسبب معاوضة نقي العظم وتكون الدم خارج النقي
c- لطاخة الدم المحيطية : تبدي تعدد صباغ وزيادة ملحوظة في الكريات الحمر المنواة
d- الشبكيات : مرتفعة
e- الكريات البيض : تبقى طبيعية عادة وقد تكون مرتفعة
f- الصفيحات : يحدث نقص في الحالات الشديدة
g- البليروبين : يتراوح بليروبين الحبل السري بين 3-5 مغ / دل ، وقد يكون هناك ارتفاع مهم في البليروبين المباشر ترتفع سوية البليروبين غير المباشر بسرعة لتصل مستويات عالية خلال الساعات الست الأولى للحياة

h- بعد نقل دم داخل الرحم قد تكون سويات خضاب الحبل السري سوية ، مع سلبية اختبار كومز المباشر وسيطرة الزمرة O سلبية Rh مع كريات حمر بالغة مع لطاخة طبيعية نسبياً وقد ذكر ارتفاع في سويات البليروبين المباشر وغير المباشر عند هؤلاء الولدان .

<u>التشخيص :</u>

يبقى تشخيص عدم توافق Rh الأكيد بحاجة إلى إجراء زمرة دم و Rh للأم وطفلها.

أولا - *<u>التشخيص قبل الولادة :</u>*

إن الأمهات سلبيات Rh مع وجود قصة نقل دم سابق أو إجهاض أو حمل يوجب علينا التفكير بوجود التحسس :

١)- إجراء زمرة الدم للوالدين بحثاً عن عدم التوافق

٢)- تحري وجود anti-D لدى الحامل سلبية Rh بطريقة تحري الأضداد اللانظامية في الأشهر 3-6-8-9 أما الحامل ايجابيات RhD فيجري التحري لهن مرة على الأقل ويفضل مرتين في الشهر السادس و الثامن بحثاً عن أضداد Rh الأخرى . ثم تحديد نوع الضد في حال وجوده باستخدام 11 مجموعة منمطة لتحديد نوع الضد

٣)- معايرة أضداد IgG للمستضد D وبشكل متواتر اعتباراً من الشهر الثالث من الحمل مع عيارها كل أسبوعين حيث يبدأ الازدياد التدريجي غالباً بعد الشهر الخامس فإذا وجد لدى أحدى الأمهات عيار أضداد D بمعدل 1 / 16 أو أكثر في أي وقت خلال الحمل التالي ، لابد من مراقبة شدة الداء بالبزل الأمنيوسي وسحب عينات من الحبل السري عبر الجلد (PUBs) ومراقبة دورية بالا يكو

٤)- يمكن تحديد Rh الجنين بفحص الخلايا الجنينية أو DNA الجنينية من دوران الأم أو ببزل السائل الأمنيوسي وإجراء PCR .

<u>الاختبارات الأخرى :</u>

a- الفحص بالايكوغرافي :

حيث نستطيع مشاهدة المظاهر المختلفة للخزب مثل وذمة فروة الرأس عبر قياس المسافة بين جلد الجبهة و العظم الجبهي و مشاهدة الانصباب في الأجواف (الجنب – التامور) ، و الاستسقاء الأمنيوسي و كذلك تقدير سماكة المشيمة حيث تزيد في حالة الخزب عن ٤ سم مع توسع الحجرات القلبية و الضخامة الكبدية الطحالية ، و علامة تضاعف جدار الأمعاء (وذمة أمعاء) ، و عندما يحدث الانصباب الجنبي قبل الحبن و الخزب بفترة ملحوظة فإن الأسباب الأخرى للخزب (غير فاقة الدم الجنينية) تكون أكثر اتهاما ، و يظهر الخزب عندما ينخفض الخضاب دون 5 غ / دل و كثيراً ما يشاهد عندما تكون قيمة الخضاب دون 7غ / دل ومن الممكن مشاهدته بسويات 7-9 غ/دل كما يمكن مراقبة دقات قلب الجنين بالأيكو فوجود بطء في دقات القلب مشعر لفقر الدم وهنا نجري تخطيط القلب الكهربائي حيث نلاحظ وجود أثر اهتزازي ، زد على ذلك أن الفحص بالايكوغرافي قد حسن كثيراً من معدل سلامة و نجاح الإجراءات الغازية قبل بزل السائل الأمنيوسي

b- تقييم فقر دم الجنيني بالإيكودوبلر :

لقد أصبح إجراء الدوبلر للشريان المخي المتوسط (MCA) و قياس السرعة الانقباضية الذروية (PSV) الوسيلة غير الغازية الأفضل في تقييم الجنين ، و يستند هذا الاختبار على أن الجنين المصاب بفقر الدم يحافظ على نقل الأكسجين إلى الدماغ بزيادة الجريان المخي للدم ناقص السرعة ، و حساسية ازدياد MCA- PSV للتنبؤ بفقر دم متوسط أو شديد هي تقريباً 100% سواء بوجود خزب جنيني أو غيابه مع معدل إيجابية كاذبة 12% على عكس مستويات البليروبين في السائل الأمنيوسي فإن هذه الحساسية مستقلة عن فقر الدم .

أما استخدام delta OD450 للسائل الأمنيوسي كقياس غير مباشر لانحلال دم الجنين فهو إجراء اختياري لكنه غازٍ و أقل حساسية و نوعية ، و يوضح المخطط (8) قيم MCA-PSV المرتبطة بالعمر الحملي و متى يكون هناك فقر دم شديد أو متوسط أو خفيف أو غياب فقر الدم .

C- بزل السائل الأمنيوسي :

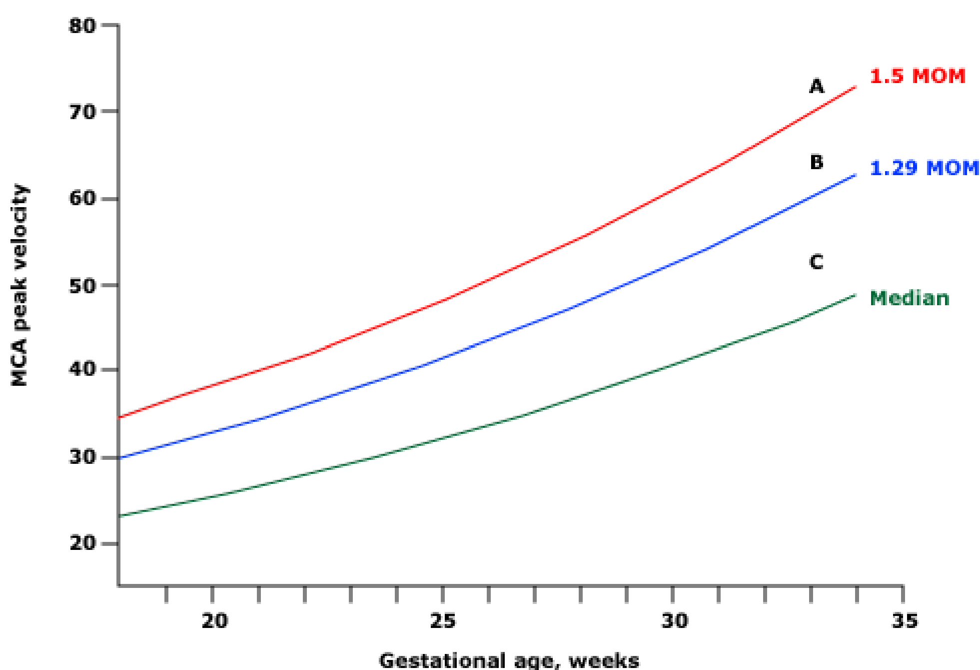
كان استخدامه في الماضي لمعرفة مستويات البليروبين وكان الطريقة المعتادة لتحديد شدة فقر دم الجنين لكن إجراء الدوبلر لـ MCA أكثر حساسية و نوعية كما أنه غير غاز . و في حين عدم توفر خبرة في إجراء دوبلر لـ MCA أو وجد بالأيكو علامات انحلال (ضخامة كبد و طحال) أو استسقاء . أو كان هناك وليد أو جنين سابق مصاب عندها نجري البزل الأمنيوسي مع الحذر لمنع مرور الإبرة عبر المشيمة لأنه قد يسبب نزف جنيني والدي و يرفع بالتالي عيار الأضداد الوالدية .

ينزح البليروبين الموجود في السائل الأمنيوسي من رئتي الجنين و قصباته و يرتبط بدرجة الانحلال عند الجنين . و يستخدم قياس التبدل في الكثافة الضوئية للسائل الأمنيوسي عند طول موجة 450 نانو متر على منحني الامتصاص الطيفي (delta OD 450) لتقييم بليروبين السائل الأمنيوسي و بالتالي فقر دم الجنين ، و المعلومات الموجودة في المنحني مرتبطة بالعمر الحملي تم تقسيمها كما في المخطط (9) .

d- أخذ عينة دموية من الحبل السري عبر الجلد PUBS:

وهي أدق الطرق لعيار الخضاب و الهيماتوكريت و غازات الدم و PH و مستوى البليروبين و تحتاج هذه العملية لخبرة أكثر من بزل السائل الأمنيوسي و خطورتها تكمن في إحداث نزف جنيني نتيجة تمزق أحد الأوعية المشيمية و نسبة حدوث هذا الاختلاط 2% أو أقل . و حدوث النزف الجنيني الوالدي يزيد من سوء حالة التنافر بنسبة 40% .

ـ مخطط (8)ـــ السرعة الإنقباضية الذروية (PSV)

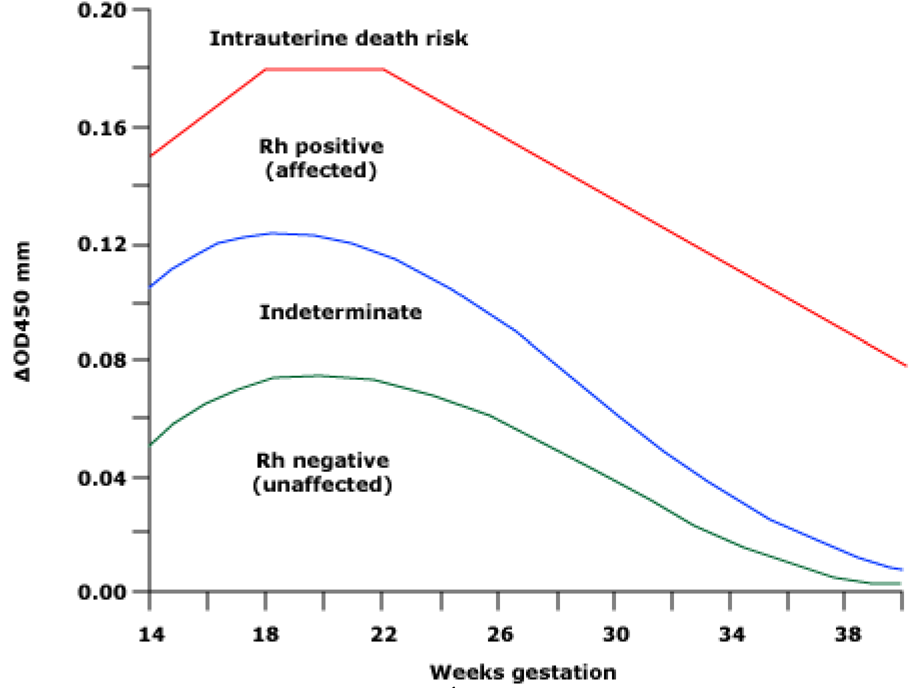


A: فقر دم متوسط إلى شديد . B: فقر دم خفيف . C : لا يوجد فقر دم

MCA : الشريان المخي المتوسط . MOM : multiples of the median

مرجع (16)

مخطط (9) مخطط Liley الخاص بالحمول المتحسسة لـ Rh



الانحراف في الكثافة الضوئية للسائل الأمنيوسي عند طول موجة 450 نانومتر في الحمول الممنعة بـ Rh
مرجع (17)

ثانياً : التشخيص بعد الولادة :

يتظاهر الوليد بيرقان مبكر خلال 24 ساعة الأولى من العمر على عكس اليرقان الفيزيولوجي ، و إذا لم يتخلص الجسم من فرط البليروبين فإن حدوث أعراض و علامات اعتلال الدماغ بفرط البليروبين ما بين اليومين الثالث و الخامس كثيرة الحدوث ، و يكون هناك أيضاً شحوب يصعب تقدير شدته بسبب وجود اليرقان كما يتضخم الكبد و الطحال . يمكن في حالات نادرة أن تكون الإصابة الأولى خفيفة حيث يظهر اليرقان بشكل خفيف و يتراجع عفوياً ثم لا يلبث الوليد أن يبدي شحوباً مترقياً يحتاج لنقل دم في معظم الحالات ما بين الأسبوعين الثاني و الثالث من العمر و في حالات أخرى أكثر ندرة تكون الحالة شديدة جداً و يمكن أن يحدث هذا بعد تكرر الحمول حيث يحدث الخزب الجنيني المشيمي الذي يؤدي إلى الولادة المبكرة في أكثر الحالات لجنين ميت أو وليد لا يلبث أن يتوفى في خلال بضع ساعات .

- أسس التشخيص :

١ – زمرة الأم سلبية RhD و زمرة الأب إيجابية RhD
٢- نجري كومز مباشر للطفل : و يكون إيجابياً و يمكن هنا أن نجري فك الأضداد و نحدد نوعها بتحري الأضداد اللانظامية .
٣- نجري تحري الأضداد اللانظامية على مصل الأم و يكون إيجابياً في حال عدم توافق Rh ثم نحدد الأضداد بواسطة panel 11 أنبوب .
٤- فرط البليروبين المترقي عند الوليد على حساب البليروبين غير المباشر .
٥- فقر دم انحلالي مترقي لدى الوليد مع تعداد كريات بيض سوي و نقص صفيحات في الحالات الشديدة
٦- لطاخة الدم تبدي زيادة الأشكال غير الناضجة للكريات الحمر في الدم المحيطي (كريات حمر منواة و شبكيات) مع ملاحظة تعدد اصطباغ polychromasia

ملاحظة: إن تحديد الضد هنا ليس هاماً فقط للتشخيص و إنما لنضمن اختيار وحدة الدم الأكثر ملائمة لتبديل الدم .

المعالجة :

تكون أهداف المعالجة الرئيسية :
١- الوقاية من الوفيات داخل الرحم وبعد الولادة التالية لفقر دم شديد و نقص أكسجه .
٢- تفادي السمية العصبية لفرط البليروبين غير المباشر .

a- *<u>المعالجة داخل الرحم :</u>*
تحسنت البقيا عند الأجنة المصابة بشدة باستعمال المقاربات الإيكوغرافية و تحليل السائل الأمنيوسي لتحديد الحاجة لنقل الدم داخل الرحم .
* *<u>نقل الدم للجنين داخل الرحم :</u>*
استعملت هذه الطريقة منذ عام 1963 و قد حسنت الإنذار في حال انحلال الدم و تجري بين الأسبوعين 32-20 من الحمل .
تعتمد هذه الطريقة على حقن كريات حمر في جوف الصفاق أو داخل الأوردة السرية أو الكبدية . و يجري نقل الدم للجنين إذا كان الخضاب أقل من 7 غ/ دل في الثلث الثاني من الحمل أو إذا كان الخضاب أقل من 9 غ/دل في الثلث الثالث من الحمل و ذلك بقياس الخضاب الجنيني من دم الحبل السري المأخوذ بوساطة PUBS.
* *<u>صفات الدم المستعمل لتبديل دم الجنين :</u>*
- الزمرة O و Rh سلبي
- لا يملك المستضدات الموافقة لأضداد الأم .
- مزالة الكريات البيض للوقاية من التمنيع بـ HLA
- مشععة للتخلص من اللمفاويات التائية المفعلة لمنع حدوث GVH
- سلبية CMV
- عمرها أقل من5 أيام لتعيش في الجنين أطول فترة ممكنة .
- كريات ممددة ببلازما AB و Rh سلبية
* *<u>الكمية المنقولة :</u>*
1- في حال الحقن داخل الصفاق :
الكمية = (عمر الحمل بالأسابيع - 20) × 10
2 – في حالة الحقن داخل الأوردة :
الكمية هي 20-60 مل/ كغ من وزن الجنين المقدّر بالأمواج فوق الصوتية .
يحقن الكورار curare في فخذ الجنين بإبرة بزل قطني 22 قبل البدء بنقل الدم لإيقاف حركة الجنين يكرر نقل الدم كل 1-3 أسابيع عادة حتى الأسبوع 34 من الحمل حيث نولد الأم في حال نضج رئة الجنين .

b- المعالجة بعد الولادة :
تختلف باختلاف الشكل السريري :
1- *<u>الأشكال الخفيفة جداً :</u>*
و التي لا يتجاوز فيها البليروبين غير المباشر 18- 20 مغ /دل.يكتفى بالمعالجة الضوئية ثم يجري نقل دم إذا لزم الأمر.
2- *<u>الأشكال المتوسطة الشدة :</u>*
يجري تبديل الدم في كل مرة يقترب أو يتجاوز فيها البليروبين 18- 20 مغ/دل (يبدل الدم عند الخدج عندما يصل البليروبين غير المباشر لمقادير أقل من ذلك حسب شدة الخدج و حسب سوء الحالة). و لابد عندها من

توفير وحدة دم مماثلة لزمرة دم الوليد و سلبية RhD منخفضة العيار(بالنسبة لأضدادD) و مصالبة مع مصل الأم إلا إذا كانت الأم من الزمرة O فيفضل أن يكون الدم O سلبي الــ RhD.

3- *<u>الأشكال الأكثر شدة :</u>*
يمكن أن يجري فيها تبديل الدم قبل ارتفاع البليروبين للأرقام السابقة و ذلك إذا كان خضاب دم الحبل السري دون 12مغ / دل أو كان بليروبينه فوق 4 مغ / دل أو كان ترقي البليروبين غير المباشر سريعاً خلال 24 ساعة الأولى من العمر .
4 – إن وجود علامات سريرية لفقر دم انحلالي شديد (شحوب ، ضخامة كبدية طحالية ، وذمة ، نمشات أو حبن) عند الولادة يستطب الإنعاش و تقديم معالجة داعمة مع بذل الجهد للحفاظ على الحرارة ثابتة و إصلاح الحماض و نقل ركازة كريات حمر مكدسة موافقة لإصلاح فقر الدم . و تمديد الحجم لمعاوضة نقص الضغط خاصةً عند مرضى الخزب و تأمين الدعم التنفسي لمجابهة القصور التنفسي .

الوقاية من التمنيع المخالف (Rh (D:

مقدمة :

قبل استخدام الغلوبين المناعي anti-D كانت 16% من النساء سلبيات Rh(D) يتمنعن بعد حملين بولدان موافقين ABO و إيجابيي Rh(D) و انخفضت هذه النسبة إلى 2% بالإعطاء الروتيني لجرعة وحيدة بعد الولادة من الغلوبين المناعي anti-D و انخفض إلى 0.1% بعد إضافة جرعة روتينية في الثلث الثالث قبل الولادة ، و مع ذلك ما يزال التمنيع المخايف Rh(D) موجوداً . و أسباب استمرار ظهور حمول متحسسة يتضمن ما يلي :

١- عدم إعطاء الغلوبولين المناعي وفقاً للأسس المنهجية المنشورة .

٢- التحسس الباكر في الحمل قبل إعطاء جرعة anti-D في الثلث الثالث قبل الولادة .

الغلوبولين المناعي anti-D:

هو محلول عقيم يحوي anti-D IgG مصنع من البلازما الإنسانية ، و تحوي جرعة 300 ميكرو غرام على anti-D كاف لتثبيط الاستجابة المناعية لـ15مل من الكريات الحمر الإيجابية Rh (1ميكرو غرام= 5 Iu). و جرعة 50 ميكرو غرام وحيدة تحوي anti-D كاف لتثبط الاستجابة المناعية لــ 2.5 مل من الكريات الحمر ايجابية Rh D.

صنع المنتج من بلازما فيها عيارات عالية لأضداد Rh (D). و يتم فحص وحدات البلازما هذه لتأكيد خلوها من أضداد فيروسات التهاب الكبد C و أضداد فيروسات نقص المناعة البشري ، و أضداد فيروسات التهاب الكبد B و أضداد البارفوفيروس B12 و علاوة على ذلك فإن الإجراء المتبع لتحضير الغلوبولين المناعي anti-D فعال جداً في إزالة الجسيمات الفيروسية مثل فيروس التهاب الكبد C و A و بارفوفيروس B12 و فيروس عوز المناعة البشري .

يجب إعطاء الغلوبولين المناعي anti-D المحضّر بشكل (hyper RhoS/D Rho GAM) عضلياً ، لأن كميات ضئيلة من IgA و بروتينات البلازما الأخرى في المنتج قد تحدث تأقاً إذا أعطيت وريدياً .

أما الغلوبولين المناعي anti-D المحضر بالعزل بالاستشراب و التبادل الشاردي فهو أنقى و يمكن إعطاءه وريدياً و عضلياً . يمكن الوصول لمستويات مصلية ذروية أسرع بالحقن الوريدي منه بالحقن العضلي ، و نصف العمر متشابه في كلا المحضرين (وسطياً 24 يوماً) ، و بعد إعطاء الجرعة يمكننا أن نرى أن عيار الأضداد منخفض (4 أو أقل) في مصل الأم لعدة أسابيع .

ففي دراسة أجريت : وجدنا أن 20% من الولدان الذين تلقت أمهاتهن الغلوبولين المناعي anti-(D) في الأسبوع 34 من الحمل كان لديهم اختبار مضاد الغلوبولين المباشر إيجابي ، و لكن مستويات الخضاب و البليروبين كانت مماثلة للشواهد (18).

آلية عمله:

ما تزال آليته في منع حدوث التمنيع الخيفي غير مثبتة و الفرضيات تشمل التصفية السريعة للكريات الحمر المغلفة بـ anti-D بواسطة البالعات الكبيرة و/ أو التنظيم من قبل المستضد الخاص بالخلايا B قبل حدوث الاستجابة المناعية .

إن عدداً كبيراً من مواقع المستضد Rh(D) على كريات حمر الجنين في دوران الأم لا يرتبط مع anti-D الخامل و لذلك فإن تقنيع المحددة (epitope masking) ليس السبب الذي يمنع حدوث استجابة لـ anti-D بإعطاء الغلوبولين المناعي anti-D .

أسس استخدام الغلوبولين المناعيanti- D:

يعتبر الغلوبولين المناعي anti-D غير فعال إذا حدث التمنيع المخايف للمستضد Rh(D) لذلك من الضروري إعطاءه للأم سلبية Rh(D) التي جنينها إيجابي Rh(D) متى ما كان هناك خطر نزف جنيني والدي . و بالنسبة للأمهات سلبيات Rh(D) يجب تنميطهن بحثاً عن المستضد D الضعيف .

أسس إعطاءه قبل الولادة :

إن الأسس التالية هي للحوامل سلبيات Rh(D):

١-على كل الحوامل سلبيات Rh(D) أن يخضعن للتحري عن الأضداد اللانظامية في أول زيارة قبل الولادة في كل حالة حمل . وإذا تم تحديد هوية الأضداد فيجب توفير الإجراءات اللازمة لتشخيص فقر دم جنيني شديد و منع حدوث الموت الجنيني .

٢-نجري تحري آخر عن الأضداد اللانظامية في الأسبوع 28 من الحمل لكشف النساء اللواتي أصبحن ممنعات في الفترة بعد التحري الأول و مع ذلك فإن فائدة هذه الإعادة هي محط جدال ، و قد أوصت الجمعية الأمريكية لبنوك الدم بإجراء تحري عن الأضداد قبل إعطاء جرعة الغلوبولين المناعي anti-D بينما ترى الجمعية الأمريكية للمولدين و النسائيين بأن يترك الخيار لطبيب التوليد بإعادة التحري عن الأضداد .

٣-كما توصي الجمعية الأمريكية لبنوك الدم بإعطاء الغلوبولين المناعي anti-D باكراً في الثلث الثالث من الحمل و بمقدار 300 ميكرو غرام في الأسبوع 28 من الحمل وهذا الإجراء ينقص حدوث التمنيع قبل الولادة من 2% إلى 0.1% ، ففي USA تعطى الحامل جرعة وحيدة 300 ميكرو غرام من الغلوبولين المناعي anti-D في الأسبوع 28 من الحمل ، أما في كندا فتعطى 100-120 ميكرو غرام في الأسبوع 28 و الأسبوع 34للحمل .

ومن أجل تحقيق راحة الحامل يمكن إعطاءها جرعة الغلوبولين المناعي anti-D في زيارة العيادة عند أخذ عينة الدم الوالدية لتحري الأضداد اللانظامية و تعطى هذه الجرعة بعد أن يتم سحب عينة الدم ، ومن ناحية ثانية فإن الامتصاص البطيء في موقع الحقن العضلي يمنع تحري الضد المكتسب الخامل في مصل الأم إذا أعطيت الحقنة قبل سحب العينة بفترة قصيرة ، كما أن إعطاء الجرعة قبل الولادة عديم الفائدة إذا كان الجنين سلبي Rh(D) لكن ـ نمط الجنين غالباً مجهول ـــ و يمكن إلغاء الجرعة قبل الولادة إذا كان الأب البيولوجي معروفاً كسلبي Rh(D) بشكل مؤكد .

و في بعض البلدان الأوربية يمكن إجراء تحديد النمط الجيني لـ Rh(D) عند الجنين بتقنية DNA على كريات الجنين الجائلة في مصل الأم و بالتالي نتجنب إعطاء anti-D قبل الولادة في حال طفل سلبي Rh(D) .

٣- *الجرعة الثانية قبل الولادة :* توصي بعض الخبرات بجرعة ثانية من الغلوبولين المناعي anti-D إذا لم يتم توليد الحامل في غضون 12 أسبوعاً من الجرعة السابقة (أي في الأسبوع 40.5 من الحمل للنساء اللواتي تلقين الجرعة الأولى في الأسبوع 28). وذلك بسبب تقارير عن حالات نادرة من التحسيس من مستويات ضحلة من جرعة IgG anti-D . لا يوجد إجماع على الإعطاء الروتيني لجرعة أخرى من الغلوبولين المناعي anti-D قبل الولادة .

استطبابات إضافية :

ـيصبح المستضد D قابلاً للتحري على كريات حمر الجنين بعد مرور 30 يوماً على الحمل . كما أن كمية هامة من كريات الجنين يمكن تحريها عند النساء اللواتي تعرضن لحوادث الحمل المدونة هنا بالأسفل ، وتم تسجيل التمنيع المخالف عند مثل هؤلاء النساء ولهذا السبب يعطى الغلوبولين المناعي anti-D لكل امرأة سلبية RhD التي يكون أو قد يكون جنينيها ايجابي RhD عند تعرضهن لـ :

١- إجهاض عفوي (1.5-2 %من خطر التحسيس) . أو إجهاض محرض (5% من خطر التحسيس) . وهناك توصيات بإعطاء anti-D عند الإجهاض العفوي بعمر 6 أسابيع ، وإذا أجرى تجريف جراحي يوصى عندها بجرعة 50 ميكروغرام .
٢- حمل هاجر .
٣- إجراءات غازية : بزل أمنيوسي جنيني – أخذ عينة زغابات مشيمائية – أخذ عينة دم جنيني (2 % من خطر التحسيس) .
٤- التهديد بالإجهاض (نزف سريري هام) .
٥- موت الجنين في الثلث الثاني أو الثالث للحمل .
٦- نزف قبيل الولادة في الثلث الثاني أو الثالث (توضع مشيمة معيب أو تمزق مشيمة) .
٧- تحويل رأسي خارجي .
٨ – رحى عدارية : لا يتواجد دم جنيني في الرحى الكاملة ، ولكن يوصى بإعطاء الجرعة لأن الدم الجنيني يتواجد في الحمول ذات الرحى الجزئية .

<u>إعطاؤه بعد الولادة :</u>

لقد انقص إعطاء الغلوبولين المناعي Rh(D) بعد الولادة من خطر حدوث التمنيع المخايف الوالدي بشكل كبير . لذلك يوصى بإعطاء 300 ميكروغرام من الغلوبولين المناعي anti-D في غضون 72 ساعة من ولادة طفل ايجابي Rh(D) ، وهذه الجرعة كافية للحماية ضد التحسيس الوالدي من 15 مل من الدم الكامل لجنين ايجابي Rh(D)
وتقريباً 1 / 1000 ولادة سيرافقها نزف جنيني والدي مفرط (أكثر من 15مل كريات حمر) وتحدد عوامل الخطر في 50 % من هذه الحالات .
وبالتالي يجب إجراء الاختبارات الروتينية لكل النساء بنزف جنيني والدي مفرط في وقت الولادة
وبشكل آخر فإن جرعة أقل من الغلوبولين المناعي anti-D يمكن إعطاؤها بعد الولادة (مثل 100-120 ميكروغرام) مع الاختبارات الروتينية للنزف الجنيني الوالدي . وإعطاء جرعة أكبر إذا تم التحري عن كريات حمر جنينية أكثر من 5-6 مل .
يجب تقدير الجرعة حسب كمية النزف الجنيني – الوالدي لذا نجري الاختبار التالي :

<u>اختبار النزف الجنيني الوالدي :</u>

يعتبر اختبار الزهيرات نوعياً وفوق ذلك حساساً ، بإجرائه كتقييم بدئي وتعطى جرعة عيارية من الغلوبولين المناعي anti-(D) بعد اختبار سلبي . أما الاختبار الايجابي فيجب تقييمه أكثر باختبار كلاي – أور . أو عد الكريات الحمر الجنينية باستخدام Flowcytometry لتحديد النسبة المئوية لكريات حمر الجنين في دم الأم ، وتضرب النسبة المئوية بـ 50 (مثل هيماتوكريت الحنين) لتقدير حجم النزف الجنيني الوالدي . ويجب على بنك الدم أن يوصي بإعطاء فيال إضافي واحد على الأقل من الغلوبولين المناعي anti-D فوق الكمية المحسوبة بـ 300 ميكروغرام لكل 15مل من كريات حمر جنينية ، ويجب عدم إعطاء أكثر من خمس جرعات من 300 ميكروغرام عضلياً في فترة 24 ساعة ، ومن ناحية أخرى فإنه إذا استطبت الجرعات الكبيرة فيجب إعطاءها باستخدام المحضر الوريدي (WinRh0 SDF) . وفي هذه الحالات لا نعطي أكثر من 600 ميكروغرام كل 8 ساعة وريدياً حتى تتم الكمية المحسوبة كاملاً .

<u>الخطورة :</u>

١ – في كانون الثاني 2006 أصدرت FDA تقريراً يفيد بأن تركيبية سائل (win Rho SDF) تحوي مالتوز و الذي يعطي مستويات غلوكوز دم عالية كاذبة في بعض أنظمة اختبار قياس غلوكوز الدم ، و لذلك يجب استخدام طرق نوعية لقياس الغلوكوز و مراقبة مستويات سكر الدم في المرضى الذي تلقوا حديثاً الـ(win Ron SDF) .

٢- لا توجد حالياً أي دلائل على أن إعطاء الغلوبولين المناعي anti-D يسبب فقر دم جنيني ، أو يدعم الاستجابة المناعية الأولية للأم تجاه الكريات ايجابية RhD أو إنقاص استجابة الأم لتمنيع الحصبة الألمانية بعد الولادة ، أو ضرر قصير أو طويل الأمد على جهاز مناعة الطفل .
٣ – التأثيرات الجانبية نادرة فمن 1990 حتى 2000 تم إعطاء 2.9 مليون جرعة من الغلوبولين المناعي anti-D من نفس المصنع ، ووصلت فقط 11 تقريراً عن حوادث آثار جانبية محتملة لها علامة بالعقار .
٤ – تم تسجيل حوادث التهاب كبد C مرتبط بإعطاء الغلوبولين المناعي anti-D في ألمانيا وايرلندا بسبب تلوث فيروسي للعقار وتم إزالة الخطر بتضمين معالجة مذيبة منظفة و/ أو فلتره بفلاتر مسامية دقيقة أثناء عمليات التصنع
٥- كان يستعمل التيمروسال المطهر الزئبقي لمنع التلوث الجرثومي والفطري في العقار في الماضي لكن FDA أمرت بإزالته منذ سنين عديدة
٦ - لا يوجد أدلة على نقل الغلوبولين المناعي anti-D للبريونات المترافق مع مرض كروتزفيلد جاكوب

6- أهمية النظم الدموية الأخرى أثناء الحمل :

مقدمة:

إن الأضداد الخاصة للكريات الحمرهي غلوبولينات مناعية لمستضدات RBCs غير ABO و غير Rh (e . E. c .C.D) و تنشأ عادةً استجابة للتعرض لمستضدات RBC الغريبة و من الضروري تحديد هوية كل أضداد RBC في الحمل لنقرر إذا كانوا في خطر حدوث داء انحلالي للجنين أو حديث الولادة و لتيسير تصالب دم الأم إذا احتاجت لنقل دم إسعافي عند الولادة .

الوبائية :

إن هذه الأضداد أكثر شيوعاً عند النساء في سن الخصوبة منه عند الرجال يعزى ذلك للحساسية لحمل سابق و الحاجة لنقل دم للحمل المترافق مع نزف ، و قد أظهرت عدة دراسات إن نسبتها كانت 0.3% من بين 132000 امرأة إيجابية Rh(D) ثم إجراء تحري أضداد لا نظامية لديهن أثناء الحمل (19) يختلف نمط و تكرار أضداد RBCs المسجل في تاريخ الطب تبعاً للشعوب التي أخذت منها العينة و الفترة التي أخذت فيها العينات منها و بالرغم من أن إعطاء الغلوبولين المناعي Rh(D) قبل الولادة قد خفض تكرار الأضداد anti- D إلا أن Rh(D) لا يزال سبباً شائعاً للتمنيع المخالف لكريات حمر الأم ، و تم توضيح ذلك في دراسة على 111 حملاً لديهن خطر فقر دم بسبب تمنيع مخايف لكريات الدم التي تم التحري لديها عن الأضداد كانت الأضداد كالتالي c،E ،K، D في 48، 18، 8 ، 3 حمل على التوالي (و بعض الحمول لديهن أكثر من ضد واحد).

الإمراضية :

التمنيع الغيري : تنشأ أضداد RBC الأم عادة كنتيجة للتعرض لمستضدات RBC غريبة بواحدة أو أكثر من الآليات التالية :

١- نقل دم غير موافق .

٢- نزف جنيني والدي عبر المشيمة و هذا يمكن أن يحدث مع أي حمل (إجهاض – حمل منتبذ – إملاص – مولود حي) .

٣- حقن بإبرة ملوثة بدم من شخص آخر .

يعتبر نقل الدم للأم هو السبب الأكثر تواتراً للتحسيس للنظم الأخرى ، أما النزف الجنيني الولادي فهو السبب الأكثر شيوعاً للتمنيع المخالف Rh(D) و بإمكانه إحداث التحسيس لمستضدات RBC الخاصة حالما يتم التعبير عن هذه المستضدات على كريات حمر الجنين في نهاية الثلث الأول للحمل ، و قد تم تسجيل تمنيع مخايف Rh(D) عند مدمني المخدرات الوريدية و بالتالي فهذه الآلية أيضاً سبب جائز للتحسيس .

إن أضداد RBC التي تنشأ بشكل عفوي وطبيعي هي تلك التي تنشأ في غياب التعرض للدم الأجنبي، و anti -M و anti- N هي الأمثلة الأكثر شيوعاً (بالإضافة لــ anti-A و anti-B) ، حيث ممكن أن ينشأ anti- M و anti-N كنتيجة للتعرض للفيروسات و البكتيريا و تتواجد بنسب 2-3% في الشعوب كافة لكنها غير مسؤولة عن إحداث HDN.

فقر دم الجنين : إن حالات فقر دم الجنين متشابهة في كل من أضداد RBC الأساسية و الخاصة ، و الآلية الأرجح هي الضد IgG الوالدي الموجه ضد مستضدات الكريات الحمر و يعبر المشيمة ليبدأ تحطيم RBC الجنيني.

بعض الأضداد IgG القادرة على إحداث ارتكاسات نقل دم انحلالية خطيرة ليست هامة سريرياً عند الجنين لأن مستضداتهم الموافقة مثل Lu(b)، Yt(a) ، VEL غير متطورة بشكل جيد عند الولادة ، لذلك حتى لو كان الضد الموافق هو IgG و كان بعيارات في عالية فإنه لن يرتبط بــ RBCs الجنين أو حديث الولادة بعد عبور المشيمة .

بعض من هذه الأضداد الخاصة يترافق مع HDFN (الداء الإنحلالي للأجنة وحديثي الولادة)و بعضها الآخر لا يترافق و بناءً على ذلك نصنفها للدراسة :

A- الأضداد المترافقة مع HDFN:

1- ***نظام الدم Kell :***

وهو الأكثر شيوعاً من أضداد RBCs الخاصة ، و المستضد الرئيسي هو K وتحت الزمر تتضمن ، k، Js(b)، Js(a)، Ko، Kp(b)،Kp(a) و عدد من المستضدات الأخرى النادرة ، و يتواجد المستضد K في 9% من متبرعي الدم القوقازيين، و تواتر النمط الجيني القوقازي هو :

KK 0.2%   Kk 8.7%   kk 91.1% .

إن الاضداد anti-Kell مسؤولة عن 10% تقريباً من الحالات الشديدة من فقر دم الجنين وحديث الولادة المترافقة بأضداد والحالات المساوية بفقر دم الجنين نجد أن الجنين بتمنيع مخايف Kell لديه عدد أقل من الشبكيات وأرومات الحمر السوية في الدوران ومستويات منخفضة من البليروبين في المصل والسائل الأمينوسي مقارنة مع الجنين بتمنيع مخايف Rh(D) (21 - 20) ،ويعزى ذلك لتثبيط الكريات الحمر عند مستوى سليفات الخلايا بواسطة أضداد anti-Kellإضافة إلى انحلال الدم ولنفس السبب فإن عيار أضداد anti-Kell في مصل الأم وعيار مستوى البليروبين في السائل الأمينوسي غير مرتبط كثيراً مع درجة فقر دم الجنين وهذا التثبيط المتوسط بأضداد anti-Kell لا يصل إلى سليفات النواءة أو المحببات
يجب أن نأخذ بعين الاعتبارالسوابق التوليدية ونقل الدم عند النساء سلبيات Kell من أجل تقييم الطرق الممكنة وتقدير خطر التحسيس فإذا تحسست الأم بعد نقل الدم فهناك فرصة 91% ليكون والد الطفل سلبي Kell (kk) وبالتالي يكون الجنين سلبي Kell وغير متأثر بالأضداد الوالدية وإذا لم تكن الأم قد تعرضت سابقاً لنقل دم ، وكان تحسسها من حمل سابق بنفس الشريك فهناك فرصة 50% أن يكون الجنين إيجابي Kell (الأب KKأو Kk) ومن المحتمل تأثره بالأضداد الوالدية .

2- ***نظام الدم Duffy:***

مستضدات Duffyهي Fy(a) و Fy(b) المرمزة بألائل سائدة مشتركة معطية أنماطاً ظاهرية :
(Fy(a-b+) ,Fy(a+b-) ,Fy(a-b-),Fy(a+b+ وكلاً من anti-Fya و anti-Fyb متورطان في HDFN كما أنهما متورطان في ارتكاسات نقل الدم .
ومن المثير أن 28 % من السود هم (-Fy(a-b يحملون الجينة Fyb المعبر عنها في الرئة والكولون والطحال ولكن لا يعبر عنها على الكريات الحمر وهذا يحميها من غزو الملاريا P. vivax.

3- ***مستضدات RBC الخاصة الأخرى :***

يوجد العديد من مستضدات الكريات الحمر الخاصة الأخرى متورطة في إحداث فقر دم جنين شديد وHDFN ولكن وباستثناء التحسيس لــ Kell فإن هذه الأضداد نادراً ما تتواجد عند المرأة الحامل وعادة ما تبقى بتركيز منخفض (4≥).
تم وصف انحلال الدم عند الجنين وحديث الولادة في حالات مختلفة جمعت في جدول من قبل مؤلفين مختلفين و تستخدم كمرجع للعودة إليها عند كشف أي ضد من هذه الأضداد للتنبؤ بشدة HDFN المتوقع حدوثها وهنا نورد جزءً من هذا الجدول :

شدة HDN	المستضدات الخاصة	نظام الدم
خفيف إلى شديد	K	Kell
خفيف	k	
خفيف	Ko	
خفيف	Kp(a)	
خفيف	Kp(b)	
خفيف	Js(a)	
خفيف	Js(b)	
خفيف إلى شديد	Fy(a)	Duffy
خفيف إلى متوسط	Fy(b)	
خفيف	Fy3	
خفيف إلى متوسط	Jk(a)	Kidd
خفيف إلى متوسط	Jk(b)	
خفيف	Jk3	
لايسبب HDN	Le(a)	Lewis
لايسبب HDN	Le(b)	
لايسبب HDN	I	I
لايسبب HDN	i	
خفيف إلى شديد	M	MNSs
خفيف	N	
خفيف إلى شديد	S	
خفيف إلى شديد	s	
خفيف إلى شديد	U	
متوسط	Mi(a)	
متوسط	Mt(a)	
خفيف	Vw	
خفيف	Mur	
خفيف	Hil	
خفيف	Hut	
خفيف	Lu(a)	Lutheran
خفيف	Lu(b)	
خفيف إلى شديد	Di(a)	Diego
خفيف إلى شديد	Di(b)	

جدول 10 **مرجع (22)**

B- الأضداد الخاصة الغير مترافقة مع HDFN:

1- نظام الدم Lewis:

مستضدات Lewis هي Le(a) و Le(b) وأربع مستضدات أخرى نادرة .وهذه المستضدات لا تدخل في غشاء الكريات الحمر وإنما تُحمل على الشحميات السغنفولية السكرية وتدمص بالتالي على الكريات الحمر . ولا تسبب أضداد Lewis داءً انحلالياً عند الجنين ولاحديث الولادة نظراً لأنها أضداد IgM لاتعبر المشيمة . ولا يحوي دم الجنين على المستضد Lewis الذي يتطور لاحقاً في الطفولة . ولا يلزم إجراء تقييم للجنين ولا عيارات لدى الأم .

2- المستضدات I:

إن RBCs الجنين أو حديث الولادة تعبر بقوة عن المستضد i فقط . بالمقابل فإن كريات البالغ تعبر عن المستضد I فقط ولا شيء من المستضد i . والضد anti-I هو ضد ذاتي شائع لدى البالغين ويتواجد بشكل فعال بدرجة حرارة الغرفة أو أقل ولا يسبب انحلالاً في الدم كما يظهر بعد خمج بالميكوبلازما الرئوية أما anti-i فيتواجد بشكل عابر في 50% من المرضى المخموجين بداء وحيدات النوى ولا يترافق أي من anti-I أو anti-i مع انحلال دم الجنين .

التدبير السريري للأضداد الخاصة :

إن الخبرة محدودة في تقييم الحمول المترافقة مع أضداد RBC الخاصة وقد نصحت الجمعية الأمريكية للمولدين والنسائيين بأن العناية بالأمهات المتحسسات لمستضدات RBC الخاصة مشابهة للعناية المقدمة للأمهات ذوات التمنيع المخالف Rh.

١- التحري عن الضد :

يجب أن نجري تنميطاً روتينياً لــ Rh وبحث باكر عن أضداد مستضدات RBC في الحمل وخصوصاً في الزيارة الأولى للحمل و هذا الفحص آمن و دقيق و رخيص ، وإذا تم تحديد هوية الأضداد فإن المداخلات متوفرة لتشخيص فقر دم جنيني شديد و بالتالي نمنع موت الجنين إذا كان مصاباً .

٢- المتابعة في حال التحري الإيجابي عن الضد :

إن التحري الإيجابي للأضداد لدى الأم يتطلب تحديد هوية الضد لمعرفة قدرته على إحداث HDFN و هنا تقترح المقاربة التالية :

١- نحدد من الجدول (22) فيما إذا كان الضد يترافق مع HDFN أم لا ، فإذا كان لا يسبب HDFN عندها لا داعي لإجراء التقييم .

٢- إذا كان الضد يترافق مع HDFN عندها نحدد حالة مستضد RBC للأب البيولوجي للجنين و لواقح المستضد المسبب للتمنيع المخايف فإذا كان المستضد غائباً لا داعي لتقييم أكثر لأن الجنين سيكون أيضاً سلبي المستضد و هنا تمنيع الأم قد حدث بسبب نقل دم (متضمنا صفيحات) أو حمل سابق من شريك مختلف أو استخدام إبرة مستعملة من أشخاص آخرين .

٣- إذا كان الأب إيجابياً أو غير معروف ، فيجب أن نعتبر الجنين في حالة خطر HDFN و يستطب التقييم أكثر و المعايرة بمضاد الغلوبولين اللامباشر الوالدي (كومز لا مباشر) لتقدير كمية الضد IgG و هذا الإجراء يجري في كل حالات التمنيع .

٣ – متابعة التراكيز و التراكيز الخطيرة :

التركيز الخطر هو مستوى الأضداد الذي دونه لا توجد حالات HDFN شديدة في الحمول الأولى المتحسسة . وبالتالي على كل مخبر أن يحدد التراكيز الخطرة الخاصة . وفي الممارسة فإن معظم المخابر تعتبر القيمة 16 هي التركيز الخطر في غياب الاختبارات العيارية . ومن المتفق عليه أن التقصيات الإضافية يمكن تأجيلها عند عيار 4 أو دون ، أما العيار 16 فهو عيار حدّي (أي تحدث حالات نادرة من فقر دم الجنين عند هذا المستوى) : بينما تكون التقصيات الإضافية إجبارية عند عيار 32 بسبب الاحتمال الكبير لحدوث فقر دم

جنيني شديد ، وقد أوصى بعض المؤلفون باعتبار العيار 8 هو العيار الخطر في الحمل المتحسسة لـ Kell بسبب الإمراضية الفريدة في هذا المرض ، وفي حال بقاء عيار الضد تحت العيار الخطر فإن التقصيات الإضافية يمكن تأجيلها ونجري تقييم دوري للمريضة بعيارات متكررة للأضداد ، والفواصل بين العيارات تتراوح بين 2-4 أسابيع استناداً على قيمة العيار وعلى عمر الحمل . ويجب تكرار العيارات أكثر في حال كانت القيمة حدّية أو متزايدة في الثلث الثالث للحمل عندما يكون احتمال فرط تكون الحمر erythroblastosis بأعلى مستوياته . وليس من الضروري إجراء عيارات متكررة قبل الأسابيع 18-20 من الحمل . لأن خطر حدوث فقر دم جنيني شديد يكون منخفضاً في بداية الحمل .

وإذا وصل للعيار الخطر يجب الحصول على خلايا أمنيوسية لنحدد نمط دم الجنين إذا كان الأب متغاير الزيجوت بالنسبة للمستضد المسؤول عن التمنيع المخايف .

وبعد الوصول للعيار الخطر نقرر بأن الجنين في خطر من حدوث HDFN شديد ، ومتابعة إجراء العيارات لم يعد مفيداً جداً . وهنا يجب تقييم الجنين من أجل فقر دم جنيني .

<u>٤ – تقييم فقر دم الجنين بإجراء الدوبلر للشريان المخي المتوسط (MCA) :</u>

تم شرحه في تشخيص عدم توافق Rh

<u>٥ – الحمول المتحسسة لـ Kell :</u>

كما ناقشنا سابقاً فقد أوصى بعض المؤلفين باعتبار العيار 8 كعيار خطر في الحمول المتحسسة لـ Kell بسبب الإمراضية الفريدة لهذا الاضطراب ، وذهب الآخرون إلى أنه لا يوجد طريقة يمكن بها التنبؤ بغياب فقر دم جنيني شديد .

ولكن تعتبر المقايسة بالدوبلر لـ MCA-PSV للجنين هي الوسيلة المفضلة لتقدير فقر دم الجنين في الحمول المتحسسة لـ Kell بينما يعتبر استخدام delta OD 450 الأمنيوسي كقياس غير مباشر لانحلال دم الجنين في هذه الحالات هو مشكلة .

حيث أن delta OD 450 هو أقل دقة لتقييم فقر دم الجنين ايجابي Kell مقارنة مع الجنين Rh(D) لأن تثبيط تكون الكريات الحمر نوعاً ما أكثر من انحلال الدم (الذي يولد البليروبين) وهو السبب الأبرز لفقر الدم في فقر الدم الجنيني المتواسط بأضداد Kell . وقد تم تسجيل حالات بدأ فيها delta Od450 بالانخفاض وحدث فيها خزب جنيني تالٍ .

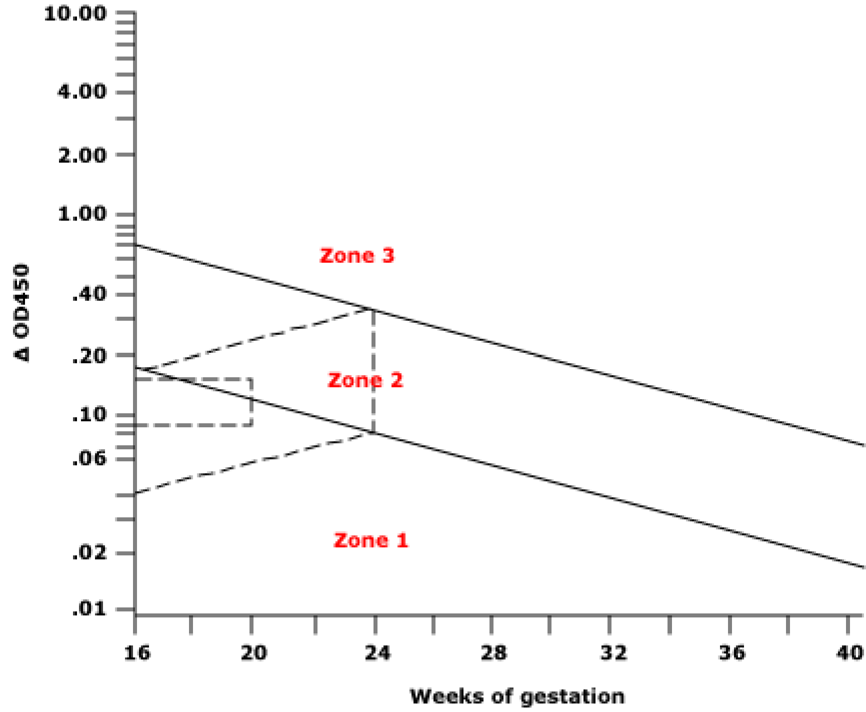
ومن ناحية ثانية إذا لم يتوفر MCA – PSV نستخدم عندها البزل الأمنيوسي لمراقبة الجنين ،وإذا كان MCA – PSV فوق 1.5 أو أن قراءات delta OD 450 في الجزء الأسفل من منحني كوينان لايجابي Rh(D) ، أو 65 % أو أكثر في Zon2 من منحني Liley فهنا يجب بزل الحبل السري لمعرفة قيمة HCT/ HBG الجنيني ونمط الدم . ((راجع الجدول 8-10))

<u>الإنذار:</u>

لقد أصبحت نتيجة الحمول المختلطة بالتمنيع المخالف ممتازة منذ إدخال التقنيات داخل الوعائية إلى نقل الدم وتقييم الجنين . فقد سجلت دراسات عديدة على حالات تم تدبيرها بنقل دم داخل الرحم بقيا لأجنة بدون خزب وأجنة مع خزب 94% و 74 % على التوالي . والنتائج مشابهة في الحمول المتحسسة لـ Kell

مخطط (10)

مخطط Liley المعدل



يمكن توضيح قراءات delta OD450 للسائل الأمنيوسي على مخطط Liley . وتم تعديل المخطط بالخطوط المنقطة لتشير إلى حدود المنطقة الأخفض قبل الأسابيع 20 و 24 من الحمل بالنسبة للحمول المتحسسة لـ Kell .

مرجع ((23))

<u>نصائح ووقاية لأجل الحمل :</u>

- إذا وجدت أضداد anti-RBC لدى امرأة غيرحامل فيجب نصحها و توضيح الآثار المحتملة للضد على الحمل المستقبلي على المتابعة .
- و إذا كان الأب البيولوجي للحمل المستقبلي معروف فمن الحكمة تحديد حالة مستضد RBC و اللواقح فيما إذا كانت المرأة لا تملك ذلك المستضد .
- ليس للعيارات المنخفضة للأم ما قبل الحمل أي قيمة تنبؤية على مستقبل الجنين حيث أن هذا العيار قد يرتفع عدة مرات أثناء الحمل . و من جهة أخرى فإن وجود سوابق HDFN أو تراكيز والدية عالية له قيمة تنبؤية عن مستقبل الجنين .

مخطط الدراسة العملية:

استمارة المريض

الهدف من الدراسة

أهمية البحث

مكان وتاريخ اجراء الدراسة

حجم العينات

طرق الدراسة والفحوص المخبرية

شرح الطرق المخبرية المتبعة في هذه الدراسة

عدم توافق ABO

عدم توافق Rh

عدم توافق بقية الزمر

دراسات عالمية

مناقشة النتائج والدراسة الإحصائية

التوصيات

استمارة المريض

اسم الطفل: العمر: الجنس:

اسم الأب: العمل: العنوان:
الهاتف:

اسم الأم: العمر: العمل:

سن الحمل: ترتيب الحمل: ترتيب الطفل في العائلة:

زمن بدء اليرقان: ☐ مترقي ☐ غير مترقي ☐ أعراض عصبية مرافقة ☐ زرقة

قصة الحمل: ☐ انتانات ☐ نزوف ☐ أدوية ☐ أشعة ☐ سير
الحمل بالأيكو ☐ مداخلات توليدية ☐ رض

الولادة: ☐ طبيعية ☐ قيصرية ☐ القرابة بين الوالدين

مكان الولادة: ☐ مشفى ☐ منزل

المخاض: ☐ مديد ☐ طبيعي

سوابق عائلية: ☐ تالاسيميا ☐ منجلي ☐ تكور كريات وراثي ☐ عوز G6
PD

سوابق شخصية: ☐ قصة نقل دم سابق ☐اجهاضات ☐ قصة أخذحقنة ANTI D ☐ تداخلات

اسم الطبيب المعالج: رقم الهاتف:

الفحوص المخبرية:

الأم:	الطفل:
زمرة الدم: تحري الأضداد اللانظامية: التنميط:	WBC RBC HCT HBG RETI TB DB زمرة الدم: :Dw كومز المباشر: فك الأضداد: لطاخة الدم:

الهدف من الدراسة:
دراسة دور عدم التوافق الجنيني الوالدي للكريات الحمر في احداث الداء الإنحلالي عند حديثي الولادة.
أهمية البحث:
تحديد أكثر النظم الدموية مسؤولية في عدم التوافق الجنيني الوالدي في بلادنا ومدى فعالية الإجراءات المطبقة في الممارسات الطبية للوقاية من حدوث داء انحلالي ناتج عن تمنيع مستضدي بين الأم والجنين والذي يعتبر أكثر التناذرات الإنحلالية شيوعا عند الولدان حيث يقصر عمر الكريات الحمر المستهدفة من الأضداد الوالدية والتي تتوجه نحو مستضدات نظام ABO و Rh ومستضدات باقي الزمر الدموية .
وتكمن الخطورة في عدم التوافق بنظام Rh على الرغم من قلة شيوعه نسبة لنظام ABO .وتتراوح خطورة الداء الإنحلالي لحديث الولادة من اللاعرضية التي تكشف صدفة والمميتة.
مكان وتاريخ اجراء الدراسة:
أجريت الدراسة في قسم اسعاف الحواضن في مستشفى الأطفال الجامعي ،بينما تمت أغلب الإجراءات المخبرية في مركز جامعة دمشق لنقل الدم وذلك ما بين 1/2/2007 و 1/2/2008
حجم العينات :
تم جمع 131 عينة دم وريدي لطفل حديث ولادة لديه يرقانا ظاهرا سريريا.
طرق الدراسة والفحوص المخبرية :
1 – **الفحوص المخبرية التي تجرى لحديث الولادة:**
A – على عينة الدم المأخوذة على مانع تخثر (EDTA) :
- الخضاب والهيماتوكريت وتعداد الشبكيات
- دراسة لطاخة الدم المحيطية
- تحديد الزمرة الدموية ABO/ RhD .
- تنميط الزمر الدموية Rh-Kell و Jka -Jkb- Fya –Fyb حسب كل حالة.
- اختبار مضاد الغلوبولين المباشر (DAT) بتقنية الترشيح بالهلام.
- التحري عن Du باختبار مضاد الغلوبلين اللامباشر في حال سلبية Rh عند الوليد.
- فك الأضداد عن كريات الوليد في حال ايجابية اختبار مضاد الغلوبولين المباشر وتحديد نوعها باختبار مضاد الغلوبولين اللامباشر.
- إجراء التصالب بين كريات الطفل ومصل الأم أو بين ناتج فك الأضداد عن كريات الطفل مع كريات الأب حسب الحالة.

B - على عينة الدم المأخوذة على أنبوب جاف:
- قياس البليروبين الكلي والمباشر.
- كشف الأضداد اللانظامية باختبار مضاد الغلوبولين اللامباشر بتقنية الترشيح بالهلام.

2 – **الفحوص المخبرية التي تجرى للأم في حال توفر العينة:**
A – على عينة الدم المأخوذة على مانع تخثر (EDTA) :
- تحديد الزمرة الدموية ABO/ RhD .
- تنميط الزمر الدموية Rh-Kell , Jka –Jkb , Fya –Fyb حسب كل حالة.

B - على عينة الدم المأخوذة على أنبوب جاف:
- تحري الأضداد اللانظامية بتقنية الترشيح بالهلام.

شرح الطرق المخبرية المتبعة في هذه الدراسة:

1® – تحديد الزمرة الدموية بتقنية الترشيح بالهلام:

١. نحضر معلق الكريات الحمر (من الأنبوب الحاوي مانع تخثر) بنسبة 5 % كما يلي :
1 مل ممدد رقم(1) + 50 ميكرولتر دم كامل.



٢. نضع 50ميكرولتر من معلق الكريات في كل بئر من الآبار.
٣. تثفيل 10دقائق.
٤. قراءة.



2® – تنميط ل K و Rh(C,c,E,e) :

الكواشف المستعملة:

١. ID-card Diaclone Rh subgroups +K : تحوي أضدادا وحيدة النسيلة موجودة في الآبار الخمسة هي:anti-C, anti-c,anti-E,anti-e, anti-K وهي معلقة بالهلام ،أما البئر السادس (ct1) أي negative control ، وكل بطاقة هي لوليد واحد.
٢. ID-Diluent 2 (modified LISS) : من أجل معلق الكريات الحمر.

عينة الوليد:

- دم مأخوذ على مانع تخثر ويفضل أن يكون طازجا.

تحضير معلق الكريات الحمر 5 %:

- نضيف 0.5مل من ID-Diluent 2 في أنبوب نظيف .
- نضيف50 ميكرون من الدم الكامل للوليد أو 25 ميكرون من رسابة الكريات الحمر . نمزج بلطف ويمكننا استخدام المعلق مباشرة.

إجراء الإختبار :

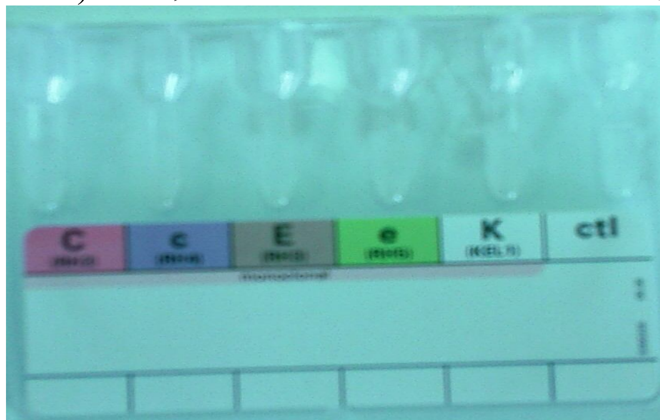
١. نكتب اسم أو رقم الوليد على ID-card ثم ننزع صفيحة الألمنيوم.
٢. نضع 10ميكرون من معلق كريات حمر الوليد في كل بئر من الآبار الستة.
٣. نثفل ID-card لمدة 10دقائق في المنبذة ID-centrifuge
٤. نقرأ النتيجة.

ملاحظات :

1 - يجب أن يظهر البئر ct1 تفاعلا سلبيا دائما . أما إذا كان إيجابيا فيجب اتباع ما يلي:
نغسل كريات حمر الوليد بNacl او بID-Diluent 2 قبل تحضير معلق الكريات5 %.
نأخذ 25ميكرون من رسابة الكريات الحمر مع0.5 مل منID-Diluent 2 ونحضر معلق5 % ثم نجري الإختبار كما سبق.
2 – إذا كانت إيجابية الإختبار (+ ↔ ++) مع ct1سلبي فيجب اعادة الإختبار وفق مايلي :

- نحضر معلق كريات حمر الوليد5 % معID-Diluent 1 .
- نمزج بلطف ونحضن بدرجة حرارة الغرفة مدة10 دقائق.
- نضيف بعد ذلك10 ميكرون من المعلق لكل بئر في ال ID-card
- نثفل ونقرأ النتيجة.

إن وجود المستضدات سيؤكد بالتفاعلات الإيجابية (+++ ↔ ++++).



3© –تنميط Fya , Fyb :

الكواشف المستعملة:

١. ID-card «anti-Fya»:لها ستة آبار تحوي مصل مضاد الغلوبولين الإنساني عديد النوعية ضمن قالب الهلام وتستخدم كل بطاقة لستة مرضى.
٢. Test serum« ID-anti-Fya»:فلاكونة تحوي3.6 مل من anti-Fya الإنساني.
٣. ID-card «anti-Fyb»:لها ستة آبار تحوي مصل مضاد الغلوبولين الإنساني عديد النوعية ضمن قالب الهلام وتستخدم كل بطاقة لستة مرضى.
٤. Test serum« ID-anti-Fyb»:فلاكونة تحوي 3.6مل من anti-Fyb الإنساني.

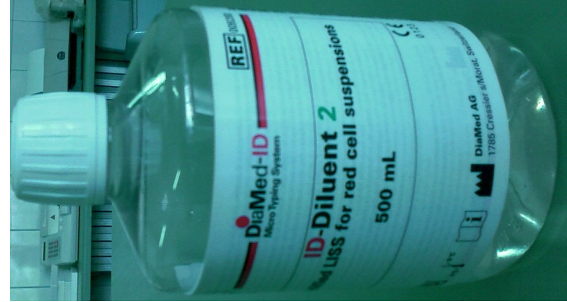


عينة الوليد:

- دم مأخوذ على مانع تخثر ويفضل أن يكون طازجا لإعطاء نتائج أكثر موثوقية.

تحضير معلق كريات حمرالوليد:

- نضيف 1مل من ID-Diluent 2 في أنبوب نظيف .



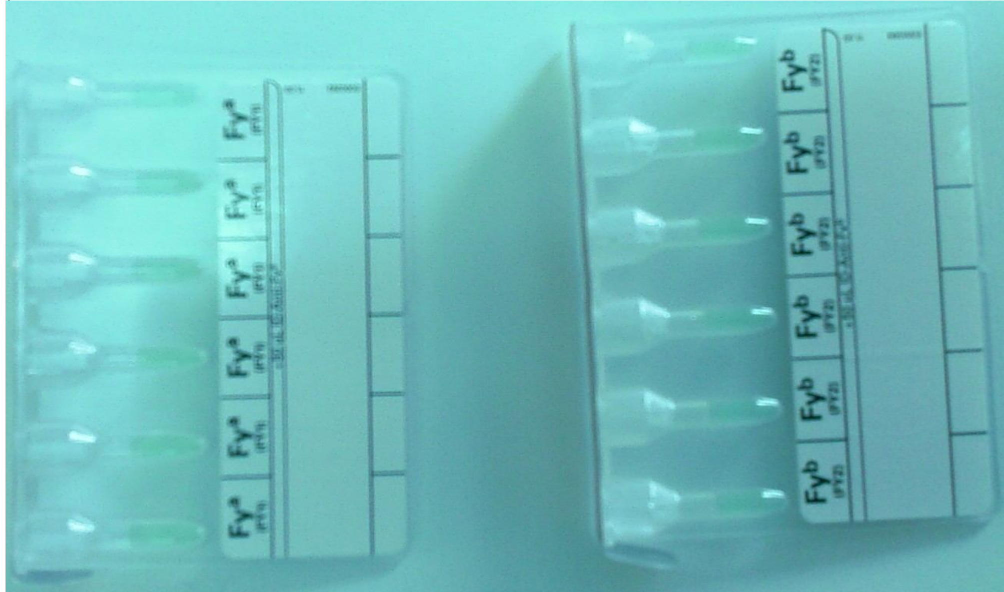
- نضيف10 ميكرون من رسابة كريات حمر الوليد (بعد غسيل الدم المأخوذ من المريض تترسب الكريات في قعر الأنبوب فنأخذ منها)أو 20ميكرون من الدم الكامل للوليد نمزج بلطف .

إجراء الإختبار:

- نكتب اسم أو رقم الوليد على ID-card ثم ننزع صفيحة الألمنيوم.
- نضع 50ميكرون من معلق كريات حمر الوليد في كل بئر من الآبار الستة(نمزج المعلق بلطف قبل الإستعمال .
- نضيف50 ميكرونا من مصل الإختبار المناسب
- نحضن الكاسيت لمدة 15دقيقة بحرارة37 درجة مئوية في الحاضنة ID-incubator.
- نثفل ID-card لمدة 10دقائق في المنبذة ID-centrifuge
- نقرأ النتيجة.

تفسير النتيجة:

a) التفاعل ايجابي + ↔ +++ يشير إلى وجود المستضد الموافق ،
b) (الإيجابية الشديدة ++++نادرة.
c) التفاعل سلبي (الكريات مستقرة في قعر البئر)،يشير إلى غياب المستضد الموافق.



4© - تنميط Jka ,Jkb :

الكواشف المستخدمة:

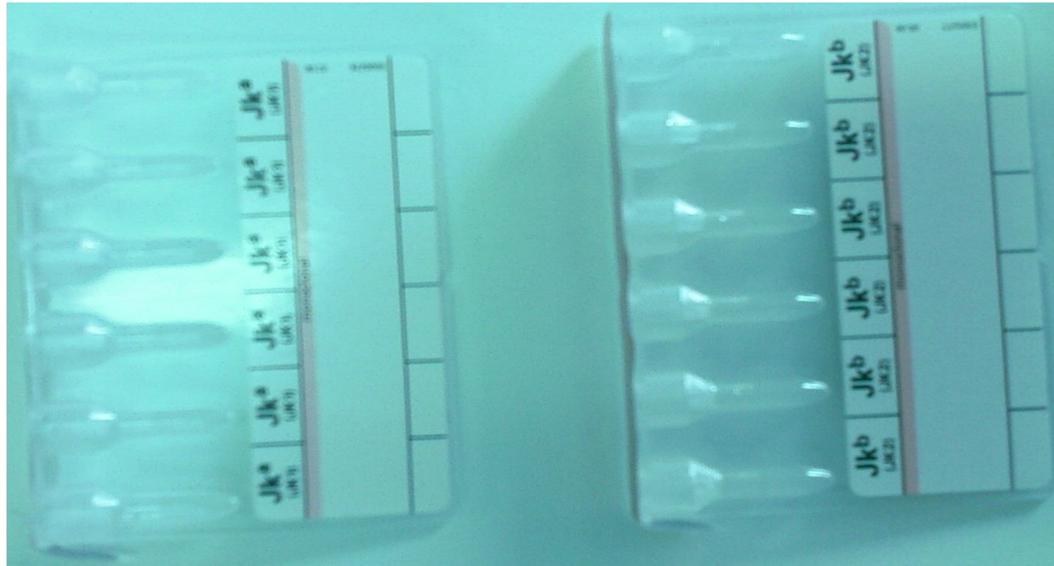
- ID-card «anti-Jka»:لها ستة آبار تحوي أضدادا وحيدة النسيلة anti-Jka ضمن الهلام.
- ID-card «anti-Jkb»:لها ستة آبار تحوي أضدادا وحيدة النسيلة anti-Jkb ضمن الهلام إن كل بطاقة من الكواشف الستةالسابقة هي لستة مرضى.
- ID-Diluent 1 : (محلول البروميلين المعدل) : من أجل معلق الكريات الحمر

عينة دم الوليد ومحضر معلق الكريات الحمر كما في الطريقة السابقة.

إجراء الإختبار :

a) نضع 10ميكرون من معلق الحمر السابق في البئر المناسب.

b) نثفل مدة10 دقائق و بدون حضن ثم نقرأ النتيجة والتفاعل الإيجابي (+ ↔ ++++) يشير إلى وجود المستضد الموافق .



5 ©- تحديد Du الضعيف :

الكواشف المستعملة :

❖ بطاقة Liss-Coombs (IgG-C3d): لها ستة آبار تحوي أضدادا وحيدة النسيلة anti-IgG .

❖ فلاكونة «ID-Diaclon «anti-D: سعتها5 مل تحوي على anti-D لتأكيد وجودDu الضعيف.



عينة الطفل : دم مأخوذ على مانع تخثرEDTA .

-نحضر معلق الكريات الحمر 1 %.

-نضع50 ميكرون في البئر المناسب من و50ميكرون من معلق الكريات الحمر.

-نحضن مدة15 د بدرجة حرارة 37م.

-نثفل مدة10 دقائق ونقرأ النتيجة .

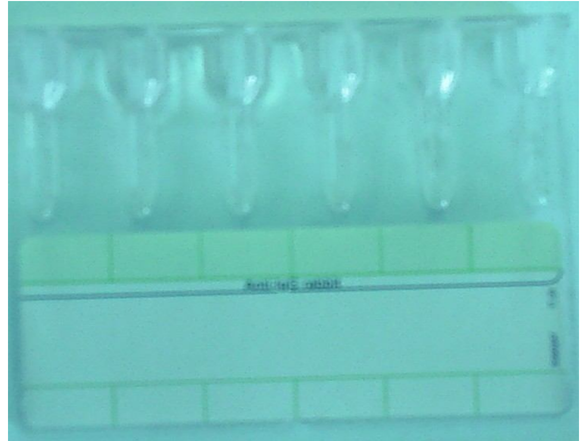


6 ©- اختبار كومز المباشر(DAT):

a) عينة دم مسحوبة على EDTA .
b) نضع 1مل من ممدد2 مع 10ميكرون من كريات الوليد بعد غسيلها ثلاث مرات.
c) يكتب رقم الوليد أو اسمه على بطاقة (LISS-Coombs) ونمزج بلطف.
d) ينزع غطاء الألمنيوم عن البئر مع الإحتفاظ بالبطاقة بالوضعية العمودية.
e) نضع 50ميكرون من معلق الكريات في البئر .
f) نثفل لمدة10 د.
g) قراءة.

7 © - إجراء التصالب بطريقة الهلام:

- نحضر معلق من كريات الوليد بإضافة 10ميكرون من كرياته إلى 1مل من ممدد2 .
- نضع في بئر بطاقة(LISS-Coombs) 50ميكرون من معلق كريات الوليد مع 50 ميكرون من مصل الأم.
- حضن 15د بدرجة حرارة 37م.
- تثفيل مدة 10 د ثم قراءة .



8©- اختبار الكشف عن الأضداد اللانظامية بطريقة LISS-Coombs :

الكواشف المستخدمة :

- ID-Diacell ,I,II,III :وهي مجموعة من ثلاث فلاكونات vials .



- ID-card بطاقة بلاستيكية لها ستة آبار ،وتستخدم كل بطاقة لمريضين.

عينة الإختبار :

مصل الدم المأخوذ من حديث الولادة أو الأم في حال توفره.

إجراء الإختبار:

نرقم الآبار الثلاثة,I,II,III على التوالي ثم ننزع صفيحة الألمنيوم ونضع في أول بئر قطرة 50 ميكرون من معلق الكريات الحمر I ، وفي البئر الثاني قطرة من المعلق II ،وفي البئر الثالث قطرة من المعلق III ،ثم نضع 50 ميكرونا من مصل الأم في كل بئر من الآبار الثلاثة ونحضن لمدة 15 د بدرجة 37 ثم نثفل لمدة 10 د ،ونقرأ النتيجة ،فإما أن يكون التفاعل إيجابيا ويدل ذلك على وجود الأضداد أو سلبيا ويدل على عدم وجودها .وفي حالة الإيجابية نستعين بلوحة المستضد antigen table اخاصة بكشف الأضداد المرفقة مع الكيت لتعيين هوية الأضداد المحتملة بشكل مبدئي .

وبنفس الطريقة نكشف الأضداد بالطريقة الأنظيمية لكن باستعمال فلاكونات ID-Diacell ,I,II,III p وفيها يتواجد انظيم البابائين الذي يخرب مستضدات الأنظمة الدموية Xg, Duffy, MNSs من على سطح كريات حمر الإختبار.لذلك لا يمكن كشف أضداد تلك الأنظمة بالطريقة الأنظيمية ،وإنما بالكريات ID-Diacell ,I,II,III ،

9 ©- أختبار تحديد نوع الأضداد اللانظامية بطريقة LISS-Coombs :

الكواشف المستخدمة:

❖ ID-DiaPanel : وهي مجموعة من 11 فلاكونة .



❖ ID-card :ونستخدم هنا بطاقتين لكل مريض إذ نحتاج إلى 11 بئرا نبدأ بترقيمها بدءا من 1↔ 11 .



عينة الإختبار :

مصل الدم المأخوذ من حديث الولادة أو الأم في حال توفره ، عندما يكون إيجابيا باختبار كشف الأضداد .

إجراء الإختبار :

نستخدم هنا 11 بئرا ونضع في البئر الأول قطرة من معلق رقم 1 ’وفي البئر الثاني قطرة من معلق رقم 2 وهكذا حتى البئر 11 . ثم نضع 50 ميكرونا من مصل الطفل في كل بئر من الآبار الأحد عشر ونحضن لمدة 15 د بعد ذلك نثفل لمدة 10 د ونقرأ النتيجة ثم ناتي بلوحة المستضد الخاصة بتعيين هوية الأضداد ونقوم بتحديدها ، طبعا مع مقارنة هذه النتائج مع النتائج التي حصلنا عليها من لوحة المستضد الخاصة بكشف الأضداد .

إن تحديد الأنماط الظاهرية لكريات حمر الطفل والأم يساعد كثيرا في تعيين هوية الأضداد المكتشفة . ويجب الإشارة الى أنه قد لا نتمكن من تحديد هوية الأضداد اللانظامية خاصة في حالات (الأضداد الضعيفة ،مزيج من الأضداد ،ترافقها مع أضداد ذاتية) و ولذلك يحتاج الى خبرة جيدة .

وبنفس الطريقة نجري تحديد هوية الأضداد اللانظامية بالطريقة الأنظيمية ولكن باستخدام مجموعة من 11 فلاكونة معاملة بأنظيم البابائين ID-DiaPanel P .



ملاحظة :

يجب إمرار control للتأكد من صلاحية الكريات ، وذلك في حال كشف الأضداد I,II,III ونحضر الشاهد كما يلي :

a) يمزج 1 مل من مصل فيزيولوجي + 5 قطرات من anti-D (IgG) .
b) يعامل هذا الشاهد كمعاملة المصل عند إجراء الإختبار .

10 ©- فك الأضداد عن كريات حديث الولادة :

ويجرى في حال ايجابية كومز المباشر عند حديث الولادة .ويجرى كالتالي :

أ- نغسل كريات حمر الوليد المأخوذة على مانع تخثر (EDTA) عدة مرات (10 مرات) .

ب- نعلق الكريات المغسولة ب 1 مل مصل فيزيولوجي .

ت- نحضن معلق الكريات بمحم بدرجة حرارة 56 درجة مئوية ولمدة 30 د حيث تنحل الكريات الحمر وتتحرر الأضداد المرتبطة بها .

ث- نثفل ونأخذ السائل الطافي بسرعة ونعامله كمعاملة المصل في الكشف عن الأضداد بطريقة (-LISS Coombs) وفي حال الايجابية نحدد هوية الأضداد ب ID-DiaPanel .

تم اجراء الدراسة في اسعاف الحواضن في مستشفى الأطفال الجامعي في دمشق في الفترة الواقعة بين 01/02/2007 و 01/02/2008 وتم أخذ عينات من 131 حديث ولادة كان لديه يرقانا وكان توزع الحالات كما يلي :

الحالات	العدد	النسبة المئوية %
تنافر Rh	10	7.65
تنافرABO	26	19.84
تنافر Rh و تنافرABO	1	0.76
تنافر بقية الزمر	15	11.45
يرقان ركودي	5	3.8
يرقان فيزيولوجي	74	56.5
العدد الكلي	131	100

أما حالات عدم توافق مستضدات الكريات الحمر بالنسبة لمجموعها فهي كالتالي :

الحالات	العدد	النسبة المئوية %
تنافر Rh	10	19.2
تنافرABO	26	50
تنافر Rh و تنافرABO	1	1.92
تنافر بقية الزمر	15	29
العدد الكلي	52	100

وسيتم مناقشة عدم توافق الABO وعدم توافق Rh وبقية الزمر كل على حدا ثم نورد جداول مقارنة بينها جميعا مع الدراسة الإحصائية .

عدم توافق ABO :

عدد الحالات هو 26 حالة من أصل 131 حالة تم دراستها، ومن أصل 52 حالة من تنافر الزمر أي ما مقداره 50 % من مجموع تنافر الزمر وهي تشكل أكبر نسبة بين تنافر الزمر .

♣ **الجدول الآتي يبين زمرة الوليد وزمرة الأم :**

زمرة الأم	زمرة الوليد	عدد الحالات	النسبة المئوية %
O	A	14	53.8
O	B	12	46.1

نجد أن الزمرة A أكثر شيوعا من الزمرة B بشكل بسيط في عدم توافق ال ABO وهو ما يتوافق مه الدراسات العالمية .

♣ بالنسبة لتوزع **الجنس** فكان عدد الأطفال الإناث مساو لعدد الذكور وفق الجدول الآتي :

الجنس	العدد	النسبة المئوية %
ذكر	13	50%
أنثى	13	50%

♣عمر الحمل عند الولادة:

سن الحمل	العدد	النسبة المئوية %
تمام الحمل	23	88.4
خداج	3	11.6

ثلاث أطفال ولدوا **خدجا** أي نسبة 11.6 % .

♣ **تعداد الشبكيات** : كانت النتائج كالتالي :

تعداد الشبكيات %	العدد	النسبة المئوية %
0 - 2	11	42.4
2<	15	57.6
العدد الكلي	26	100

هناك ثلاث حالات تجاوز فيها تعداد الشبكيات 6 % وهي :

كانت الشبكيات 12.8 % والبيليروبين الكلي 24.7 مغ/دل واحتاج الوليد الى تبديل للدم

كانت الشبكيات 8 % والبيليروبين الكلي 8.1 مغ/دل وتم نقل كريات حمر مركزة بسبب هبوط الخضاب .

الحالة الثالثة : الشبكيات 6.5 % والبليروبين الكلي 9.6 مغ/دل وتم مراقبة ال TB في الإسعاف.

♣**أما قيم الخضاب فكانت كالتالي :**

HGB(غ/دل)	عدد الحالات	النسبة المئوية %
14 >	10	38.6
14≤	16	61.4

♣ **كومز المباشر :**

كومز مباشر	العدد	النسبة المئوية %
ايجابي	15	57.6
سلبي	11	42.4

كان الإختبار ايجابيا لدى 57.6 % من حالات عدم توافق ABO .

♣ **مقدار البليروبين الكلي عند مراجعة الإسعاف :**

TB عند مراجعة الإسعاف مغ/دل	العدد	النسبة المئوية %
≤10	5	19.3
11 - 20	18	69.2
21 - 30	3	11.5

نلاحظ أن نسبة 69.2 % من حالات عدم توافق ABO كان البليروبين الكلي فيها بين 11 – 20 مغ/دل أحيانا يكون التنافر شديدا فيصل البليروبين الكلي إلى مستويات خطيرة تتطلب منا التدخل السريع لدرء حدوث اليرقان النووي الذي لا تحمد عواقبه وفي دراستنا ثلاث حالات وصلت للقيم الخطيرة كالتالي(24.7-25.9-23) .تم تدبير ذو القيمة24.7 بتبديل الدم ، والقيمة 23 معالجة ضوئية ، والثالث تم تخريجه على مسؤولية الأهل.وهذه القيم تدعونا أكثر لإعطاء عدم توافق ال ABO الإهتمام اللازم و عدم اهمال أي حالة فرط بليروبين.

♣ **ترتيب الحمل :**

ترتيب الحمل	العدد	النسبة المئوية
1	7	26.9
2	2	7.8
3	7	26.9
≥4	10	38.6

نلاحظ أن نسبة 38.6 % كان عدد الحمول أكثر أو يساوي 4 وربما يعود ذلك للمستوى الإقتصادي والإجتماعي المنخفض والذي يتسم به جزء كبير من مراجعي المرضى وهذا يقودنا الى ضرورة التوعية لموضوع تنظيم الأسرة .

♣ **زمن بدء اليرقان :**

زمن بدء اليرقان(يوم)	العدد	النسبة المئوية
اليوم الأول	8	30.7
الثاني	9	34.6
الثالث	7	26.9
الرابع	2	7.8

إن زمن بدء اليرقان مأخوذ من ملاحظة الأهل ومع ذلك يمكننا القول أن اليرقان يبدأ في اليومين الثاني والثالث في 61.5 % من الحالات ، وربما يكون تأخره لما بعد اليوم الثالث عائد إلى عدم مقدرة الأهل على مشاهدة الدرجات الخفيفة منه .

♣ بالنسبة للضخامات الحشوية كانت موجودة في ثلاث حالات فقط أي بنسبة 11.5 % وكانت قيم الخضاب والشبكيات والبليروبين في هذه الحالات كالتالي :

الإختبار	الحالة الأولى	الحالة الثانية	الحالة الثالثة
HGB غ/دل	11.8	12.9	12.8
% Reti	0.3	6.5	4.7
TB مغ /دل	11.9	9.6	13

هذه الحالات الثلاث تواجد في لطاخاتهم كريات حمر منواة .

♣ ترافقت حالة واحدة فقط من عدم توافق ABO مع وجود ضد خاص anti-Jkb وتوفيت هذه الطفلة مع وجود سوابق وفاة ثلاثة أخوة حديثي ولادة بفرط بليروبين .

♣ ترافقت حالة واحدة مع وجود ضد مجهول وكان التحري عن الأضداد اللانظامية ايجابيا دون امكانية تحديد نوع الضد من لوحة المستضد وكان فقر الدم خفيفا،قد يكون ضدا لمستضد خاص .

♣ دراسة اللطاخة المحيطية :

اختلاف حجوم وهدفيات في كافة اللطاخات

كريات حمر منواة بنسب مختلفة في 10 لطاخات أي بنسبة 38.4 %.

♣ المعالجة :

طرق المعالجة	العدد	النسبة المئوية
ضوئية	10	38.6
تبديل دم	1	3.8
نقل كريات حمر مكثفة	1	3.8
مراقبة TB في الاسعاف	14	53.8

نلاحظ انه في عدم توافق ال ABO أغلب الحالات تكون خفيفة تحتاج فقط لمراقبة ال TB في الاسعاف أو معالجة ضوئية ونادرا ما تحتاج الى تبديل دم .

عدم توافق Rh :

♣ عدد الحالات 10 .

♣ **الجنس** : كانت نسبة الإناث في دراستنا أقل من الذكور

الجنس	العدد	النسبة المئوية %
ذكر	4	40
أنثى	6	60

♣ **سن الحمل عند الولادة** :

سن الحمل	العدد	النسبة المئوية %
تمام الحمل	9	90
خداج	1	10

حالة واحدة فقط خداج

♣ **ترتيب الحمل** :

ترتيب الحمل	العدد	النسبة المئوية %
1	1	10
2	1	10
3	5	50
≥4	3	30

وجدنا أن أعلى نسبة لعدم توافق Rh تتواجد في الحمل الثالث بينما قليلا ما تحدث في الحملين الأول والثاني.
أحد حديثي الولادة هنا كان ترتيبه التاسع مع وجود سابقة لإجهاضين عند الأم.واحتاج الوليد هنا لتبديل دم.

♣ **زمن بدء اليرقان** :

اليوم	العدد	النسبة المئوية %
الأول	8	80
الثاني	2	20
بعد الثاني	0	0

أغلب حالات عدم توافق Rh هنا حدث فيها اليرقان في اليوم الأول وبالضبط في الساعات الأولى للحياة والقليل منها تأخر الى اليوم الثاني .

	العدد	النسبة المئوية %
سوابق احهاض	4	40
بدون سوابق اجهاض	6	60

♣ سوابق اجهاض في 4 حالات أي بنسبة 40 % .

♣ تم اجراء القيصرية في حالتين .

♣ **البليروبين الكلي عند مراجعة المشفى :**

TB عند مراجعة المشفى(مغ/دل)	العدد	النسبة المئوية %
≤10	0	0
20 - 11	7	70
30 - 21	1	10
>30	2	20

جميع الحالات كان البليروبين أعلى من 10 لكن أغلبها كان بين 20 - 11 وحالتان فقط تجاوز ال 30 مغ/دل أحدها فقط anti-D والأخرى anti-D و anti-Fya .وحالة كان فيهاالبليروبين 20.8 مغ/دل ترافق فقط مع anti-D .

هناك أربع حالات أخذت فيهن الأم حقنة ال anti –D وكانت قيم البليروبين بين 20 - 11 مغ/دل.

♣ **الخضاب :**

HGB (غ/دل)	عدد الحالات	النسبة المئوية %
< 14	7	70
≥14	3	30

70 % من الحالات كان الخضاب منخفضا أقل من 14 غ/دل منها حالتين كان شديدا دون 9 غ/دل هما :
الأولى HGB =8.1 والبليروبين 11.8 ولديه anti –D واحتاج لنقل كريات حمر مكثفة .
الثانية HGB =8.4 والبليروبين 31.6 مغ/دل ولديه anti-D و anti-Fya معا واحتاج لتبديل دم

♣ **تعداد الشبكيات :**

% Reti	العدد	النسبة المئوية %
0 - 2	4	40
> 2	6	60

تواجد في هذه الدراسة ثلاث حالات تجاوز تعداد الشبكيات 6 % :

- Reti=12.3 ترافقت مع anti-D وanti-Fya ووصل البليروبين إلى 31.6 مغ/دل و HCT = 26.9 % و HGB=8.4 غ/دل واحتاج الوليد هنا الى تبديل الدم.
- Reti=17.1 ترافقت مع anti-D فقط وTB=15.1مغ/دل و HCT =30.1% و HGB=8.9 غ/دل واحتاج الى تبديل الدم .
- Reti=18.1 ترافقت مع anti-D فقط و HCT =25 % و TB=11.8 مغ/دل واحتاج لنقل كريات حمر مكثفة بسبب فقر الدم .

♣ **نوع الضد :**

نوع الضد	العدد	النسبة المئوية
Anti-D	7	70
anti -D + anti -Fya	2	20
anti -D+ anti -Fyb	1	10

▫ احد الحالتين التي ترافق anti-D مع anti Fya كان الوليد فيها Dw وكانت زمرته مسجلة كزمرة سلبية Rh

▫ الحالة التي ترافق فيها anti-D مع anti Fyb كانت الولادة قيصرية مع سوابق لقيصريتين كما كان الوليد خديجا وتوفي لاحقا .

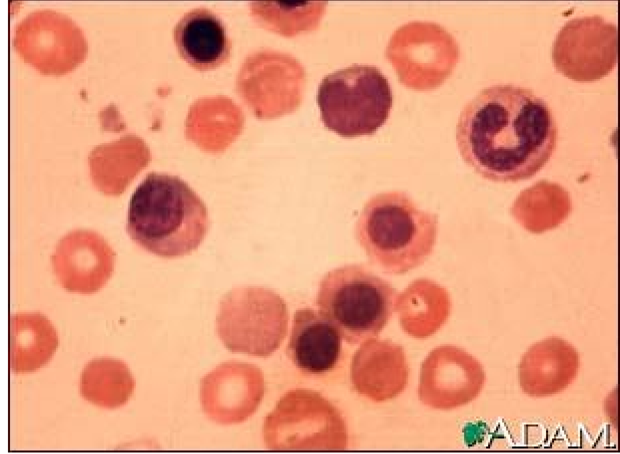
♣ **المعالجة :**

المعالجة	العدد	النسبة المئوية
معالجة ضوئية	5	50
تبديل دم	4	40
نقل كريات حمر مركزة	1	10

احتاجت أربع حالات لتبديل دم وخمس حالات للمعالجة الضوئية وحالة واحدة فقط لنقل كريات حمر مركزة.
أحد الحالات التي أجري لها تبديل دم كان Dw وتواجد في مصله anti-D وanti-Fya وحالة ثانية لديه anti-D و anti-Fya أما الحالتين الأخريين فلديهم فقط anti-D .والحالات الأربعة التي تم أخذ جرعة الغلوبولين المناعي احتاجوا فقط للمعالجة الضوئية .

دراسة اللطاخة المحيطية :

- إختلاف حجوم وهدفيات في كل اللطاخات .
- كريات حمر منواة في سبعة لطاخات بينما كانت غائبة في ثلاث .



- كريات حمر دمعية في خمس لطاخات .

الحالة التي تواجد فيها عدم توافقABO وعدم توافقRh معا :

الطفل زمرته +A ولد بتمام الحمل بعملية قيصرية من ام زمرتها -O ترتيبه الثاني وظهر اليرقان في اليوم الثاني وراجع الأهل في اليوم الثالث ، TB=12,HGB=16,HCT=47.5,Reti=1% ،كومز المباشر إيجابي، واللامباشر إيجابي ،وتم تحديد الضد anti-D في مصل الطفل ، احتوت اللطاخة على هدفيات واختلاف في الحجوم ولم نجد كريات حمر منواة ،وتم اجراء معالجة ضوئية.

عدم توافق بقية الزمر :

♣ عدد الحالات التي وجدنا فيها عدم توافق باقي الزمر 15 حالة . شكل الذكور ثلثي الحالات.

الجنس	العدد	النسبة المئوية %
ذكر	10	66.7
أنثى	5	33.3

♣ **سن الحمل** :

سن الحمل	العدد	النسبة المئوية %
تمام الحمل	14	93.3
خداج	1	6. 7

وجدت لدينا حالة خداج وحيدة وجد لديه ضدا مجهولا واحتاج لنقل كريات حمر مكثفة.

♣ **سوابق الإجهاض :**

السوابق الوالدية	العدد	النسبة المئوية %
مع سوابق اجهاض	5	33.3
بدون سوابق اجهاض	15	66.7

سوابق اجهاض في 5 حالات (ثلاثة منها ترافقت باجهاضين ،وواحدة بأربعة اجهاضات والأخيرة باجهاض واحد) .

♣ وفيات سابقة لحديثي ولادة وجد في حالة واحدة فقط كان ترتيب الوليد العاشر وولد بقيصرية مع سوابق وفاة ثلاثة أخوة بعد الولادة بفترة قصيرة لأسباب مجهولة .

♣ ثلث الحالات كانت الولادة قيصرية .

♣ **ترتيب الحمل :**

ترتيب الحمل	العدد	النسبة المئوية %
1	2	13.3
2	3	20
3	1	6.7
≥4	9	60

إن حدوثه بنسبة 60 % بعد الحمل الثالث ربما يعود لحالات الإجهاض والقيصرية .

♣ **زمن بدء اليرقان :**

زمن بدء اليرقان	العدد	النسبة المئوية %
اليوم الأول	2	13.3
الثاني	6	40
الثالث	0	0
بعد الثالث	7	46.7

ظهور متأخر لليرقان بعد اليوم الثالث في ٤٦,٧% .

♣ **البليروبين الكلي عند مراجعة الإسعاف :**

TB عند مراجعة الإسعاف مغ/دل	العدد	النسبة المئوية %
≤10	6	40
11 - 20	8	53.3
21 - 30	1	6.7

أغلب الحالات كانت قيم البليروبين الكلي بين 20 - 11 مغ/دل . وحالة واحدة فقط كانت القيمة 25.5 مغ/دل راجع فيها الأهل في اليوم الثالث واحتاج الى تبديل دم مع وجود سابقة وفاة أخ له بعد الولادة بفترة قصيرة .

♣ **الخضاب :**

HGB (غ/دل)	عدد الحالات	النسبة المئوية %
< 14	6	40
≥14	9	60

40% من الحالات كان الخضاب منخفضا .

♣ **تعداد الشبكيات :**

الشبكيات %	العدد	النسبة المئوية
0 - 2	10	66.7
>2	5	33.3

♣ **نوع الأضداد المكتشفة :**

نوع الضد	العدد	النسبة المئوية
anti –K	1	6.7
anti –Fyb	1	6.7
الضد مجهول	13	86.6

الحالة التي ترافقت مع anti-Fyb كان لديه TB=19.5 و كومز مباشر ايجابي بشدة و ضخامة كبد 4 سم وكريات حمر منواة في اللطاخة المحيطية واحتاج لنقل صفيحات ومعالجة ضوئية ، مع وجود سوابق اجهاضين لدى الأم .

♣ **نوع المعالجة المطبقة :**

المعالجة	العدد	النسبة المئوية
مراقبة TB بالإسعاف	8	53.3
معالجة ضوئية	5	33.3
تبديل دم	1	6.7
نقل كريات حمر مركزة	1	6.7

- الحالة التي احتاجت لتبديل دم كان ال TB=25.5 .
- نقل كريات حمر مركزة في حالة فيها ضد خاص .
- معظم حالات الداء الاحلالي لحديثي الولادة بتنافر بقية الزمر كانت خفيفةوالاهل راجعوا لأسباب أخرى تم تشخيصها ك: إنقلاب المثانة وعدم انثقاب الشرج واستسقاء كلوي وتعقي سائل أمنيوسي وانتان دم
- كومز المباشر كان ايجابيا في جميع الحالات
  وجدت ضخامات حشوية في ثلاث حالات (20 %).

♣ **دراسة اللطاخة المحيطية :**

- كريات حمر منواة في 5 حالات (33.3 %) .
- اختلاف هجوم وهدفيات في جميع اللطاخات.

دراسات عالمية :

◄ أجريت دراسة في ولاية أوهيو بين 1967 إلى 2001 على حديثي ولادة كان لديهم تمنيع أسوي ب anti –c على 102 حاملا تم تدبيرها في مستشفى بولاية أوهيو .55 منهم كانوا كاملي المعلومات .وشملت الدراسة عيار الأضداد ،قيم delta OD450 ،مناطق Liley ،الخضاب الجنيني ، وخضاب حديث الولادة ،تنميط المستضد ،كومز المباشر لحديث الولادة ثم تم تقييم فعالية التدبير :

ففي 55 حملا كان لديهم :46 منهم كومز مباشر ايجابي .و 9 حمول لم تتأثر .

الحمول المتأثرة كان منها 12 (26 %) لديهم داء انحلالي لحديث الولادة شديد احتاج إلى نقل دم للجنين ، والأربعة الباقين كان مستوى الخضاب أقل من 10 مغ/دل وقت الولادة . وهؤلاء الأجنة كان لديهم عيار أضداد 1:32 أو أكثر أوكان لديهم خزبا جنينيا ،والنتيجة كانت أن التمنيع الأسوي ب anti – c قد يسبب داء انحلاليا هاما للجنين أو لحديث الولادة .وأن عيار 1:32 أو أكثر أو تواجد خزب جنيني قد ميز كل حالات الداء الإنحلالي الخطيرة في هذه الدراسة ،وأن أهمية عيار الأضداد وقيم delta OD450 كانت متشابهة في الحمول المتحسسة لـRh-D وأن التدبير بنفس الكيفية كان موافقا .

◄ دراسة أخرى أخذت 24 حملا لديهم تمنيعا أسويا وأضداد والدية متعددة منهم :

17 حملا كان لديهم ضدين :

anti -D و anti-C	13
anti – Jka و anti -D	1
anti –c و anti –E	1
anti –c و anti – Jka	1
anti –D و anti –E	1

و7 حمول كان لديهم أكثر من ضدين :

anti –D-C-E	4
anti –D-C-N	1
anti –c-E-Fya	1
anti –E-K -Fya-S-c	1

11 مريضا منهم (46 %) احتاج لنقل دم داخل الرحم لمرة واحدة على الأقل ، وهؤلاء الذين لم يتم نقل دم لهم لم يكن أي من قياسات delta OD450 ضمن منطقة الخطر القاتل لمخطط Queenan أما الحمول التي تم نقل دم متعدد لها أو خزب أو موت جنيني كانت للمرضى ذو anti –D و anti –C مع أو بدون E-anti ، وغياب anti –D ترافق مع عدم الحاجة لنقل دم جنيني ، ومعدل نقل الدم عموما كان بمعدل أكبر بشكل واضح جدا عند مجموعة 47 ممنعين أسويا ب anti –D فقط .

◄ دراسة تضمنت 20 جنينا وحديث ولادة مصاب من بين 311 أم متحسسة ل Kell .وكان التدبير :

نقل دم داخل الرحم بسبب فقر دم شديد أو خزب	3
ولادة باكرة ونقل دم متعدد لحديث ولادة	1
نقل دم لحديث ولادة و/أو معالجة ضوئية	4
تحسنوا بدون معالجة لفقر الدم أو لفرط البليروبين	12

قد يكون نقل الدم هو الطريقة الأكثر شيوعا في التحسيس ل Kell عند النساء في سن الإخصاب حيث أن عدم توافق Kell لا يراعى دائما عند إجراء التصالب . ففي إحدى الدراسات كان 8 من أصل 12 إمرأة متحسسة ل Kell بأطفال إيجابيي Kell قد تم إجراء نقل دم سابق لهن ،وبالتالي هؤلاء النسوة اللواتي يخططن لحمل يجب نقل دم سلبي لهن .

◄لوحظت أشكال نادرة لعدم التوافق في غضون عشرين عاما في 41(2%) من 2088حديث ولادة مصاب بداء انحلالي والأضداد التي تواجدت هي :

anti-K	**4**
anti-E	**6**
anti-c	**27**
anti-E +anti-Fya	**3**
C وFya وanti-Jka	**1**

وتم منع حدوث اليرقان النووي في كل الحالات .
في الداء الإنحلالي لحديث الولادة ب anti-E وanti-c كان الضرر ماقبل الولادة أندر بشكل ملحوظ منه في كثرة الأرومات الحمر بD .ولكن يجب الإهتمام بها في الحمل .
في الداء الإنحلالي ب anti-K كانت شدة المرض مشابهة لما في كثرة أرومات الحمر ب D .
وهذه الحالات الثلاث قد تسبب يرقانا نوويا في الأيام القليلة الأولى بعد الولادة لذلك من الضروري إجراء تبديل دم غالبا .وفي معظم التنافرات الأخرى كان التدبير مشابها لما في كثرة الأرومات الحمربABO**(24)**
◄أجريت دراسة في سنغافورة لمعرفة نسبة عدم توافق ABO لديهم وتقدير شدة HDN المرتبط بعدم توافق ABO الذي يشكل السبب الرئيسي لإنحلال الدم بعوزG6PD .
تم تنميط ABO-Rh ل1608 زوجا من أم وطفل وأجري إختبار كومز المباشر وعيار الأضداد لدى الأم وبليروبين الحبل السري ومستويات الهابتوغلوبين .
251 وجد لديهم عدم توافق ABO ب141 زمرتهم A و110 زمرتهم B .ووجد داء إنحلالي لحديث الولادة بعدم توافق ABO لدى 3.7% من كل النساء ذوات الزمرة O .وكان إختبار كومز المباشر وعيار الأضداد الوالدية ومستويات بليروبين الحبل السري ومستويات الهابتوغلوبين ذات قيمة تنبؤية منخفضة لHDN شديد مرتبط بعدم توافق ABO وأكدت البيانات أن إجراء المسح لعدم توافق ABO غير مكلف .**(25)**
◄دراسة على 71 وليد بعدم توافق ABO و 71 شواهد خالين من الأسباب المحتملة لحدوث اليرقان .
تم دراستهم لمعرفة إذا كانت إختبارات دم الحبل السري ذات قيمة تنبؤية لشدة الداء الإنحلالي ABO لحديث الولادة ،فكان اختبار كومز المباشر المعدل (spin DAGT) إيجابي في كل الولدان الذين احتاجوا معالجة لليرقان الإنحلالي .وفقط الأطفال إيجابيي DAGT أظهروا حدوث فقر دم انحلالي وشيك أو انحلال دم معاوض في الحبل السري أو الدم الشعري .وكان لبيليروبين مصل الحبل السري بعض القيمة التنبؤية خاصة عندما تزيد المستويات عن 85 ممول/ل،ولكنها كانت مؤشرا أقل مصداقية وذو قيمة أكبر إذا تم استخدامه بشكل مترافق مع DAGT .ولم يكن لإختبار فك الأضداد الذي استخدم سابقا كثيرا كأداة تشخيصية ل-HDN ABO أي قيمة تنبؤية واستنتجنا أن spin DAGT بالرغم من تفاعله الضعيف فهو يحدد بمصداقية هوية الأطفال الذين في خطر حدوثHDN- ABO وحساس بشكل كاف لكي يتم استخدامه كإختبار مسح وحيد في التحري الباكر عن الإضطراب.**(26)**
◄دراسة أجريت في هولندا (Netherlands)لتقييم تأثير إجراء مسح لأضداد الكريات الحمر غير anti-D في كشف الداء الإنحلالي للجنين وحديث الولادة HDFN :
كل النساء (1002 في 305000 حملا متعاقبا خلال 18 شهرا)بأضداد مخايفة غير anti-D يتم التحري عنها بإجراء مسح في الثلث الأول للحمل:
النتائج:كان إنتشار المسح الإيجابي للأضداد في الثلث الأول:1232 من100.000 ،وانتشار الأضداد المخايفة غير anti-D 328 من100.000 ومن بينها 191 من100.000 تضمنت خطرا لحدوث HDFN لأن الأب يحمل المستضد ،وعموما فإن حدوث HDFN شديد احتاج لنقل دم داخل الرحم أو تبديل دم بعد الولادة حدث في 3.7 % من الأجنة الذين كانوا في حالة خطر :

anti-K	**%11.6**
anti-E	**.% 1.1**
anti-c	**%8.5**
أضداد Rh غير anti-c أوanti-D أوanti-E	**.% 3.8**
وأضداد غير أضداد Rh أوanti-K	**% 0**

كل الأطفال الذين تم تحديد الأضداد لديهم تم علاجهم فورا وكانوا أصحاء في عمر السنة.ومصداقية الدراسة أظهرت حساسية لبرنامج المسح بمقدار 75% .(**27**)

◄ HDFN بسبب anti-Fya والقيمة السريرية لتنميط Duffy في الحمول ذات الخطر:

إن الداءالإنحلالي لحديثي الولادة بسبب anti-Fya غيرشائع وعادة خفيف والنساء الحوامل ذوات anti-Fya يراقبون بشكل أقل تشددا من anti-K. anti-c. anti-D. ففي دراسة على 68 حملا حيث تم التحري لديهن عن anti-Fya، وجدنا ثلاثة منهن كان الجنين في حالة فقر دم شديد وحالتين تلقى الجنين نقلا للدم داخل الرحم.واقترحت البيانات أن يتم مراقبة الحمول اللواتي نجد فيهن عيارات >64 بطريقة مشابهة للحمول اللاتي نجد فيهن أضدادا هامة أخرى ،ومع وجود عيارات أضداد مرتفعة أو متزايدة فإن الأب متغاير اللواقح واقترحت الإختبارات فعالية الأضداد عندها يجب التنميط الجيني للجنين من أجل التدبير المستقبلي للحمل **(28)**

مناقشة النتائج :
تم أخذ عينات من 131 حديث ولادة كان لديه يرقان واحتل اليرقان الفيزيولوجي النسبة الأعلى74 % ثم تنافر ABO 26 % وتنافر بقية الزمر 15 % وتنافر Rh 10 % .حيث شكل تنافر ABO 50 % من تنافر الزمر الدموية عند حديثي الولادة
مناقشة النتائج في عدم توافق ABO :
شكل الأطفال ذوو الزمرة A 53.8 % وB 46.1 % وهو ما يتوافق تقريبا مع المعطيات العالمية وبالنسبة للإختلافات بين الزمرة A و B كداء انحلالي لحديثي الولادة كانت خفيفة لصالح الزمرة A كما بينا سابقا .
ونسبة حدوث فقر الدم في تنافر ABO كانت كالتالي : هبوط خضاب في 38.6 % وارتفاع الشبكيات في 57.6 % وكومز مباشر ايجابي في 57.6 % وايجابية كومز المباشر في عدم توافق ABO مشابهة لمثيلاتها من الدراسات العالمية . أغلب حالات عدم توافق ABO لم يتجاوز فيها البليروبين القيمة 20 مغ/دل (69.2%) ولكنه أحيانا قد يرتفع لقيم خطيرة يجب أخذها بعين الإعتبار وتقديم التدابير السريعة لمنع حدوث الإعتلال الدماغي بفرط البليروبين وبالتالي اليرقان النووي.
تم إجراء تبديل دم لأحد الأطفال الذي وصل البليروبين لديه إلى قيمة 24.7 مغ/دل مع بدء علامات يرقان نووي وتم نقل كريات حمر مكثفة في حالة كان الخضاب فيها منخفضا جدا ،والباقي تم إجراء معالجة ضوئية ومراقبة TSB في الإسعاف.
ظهر اليرقان في اليومين الثاني والثالث في 61.5 % من الحالات ، وقد يتأخر لما بعد ذلك .وتواجدت ضخامات حشوية في 11.5 % وكانت علامات الإنحلال كلها موجودة (إنخفاض خضاب ،ارتفاع شبكيات،ارتفاع بليروبين غير مباشر) .
حالة واحدة فقط من عدم توافق ABO ترافقت مع ضد خاص anti-Jkb وتوفيت هذه الطفلة مع وجود سوابق وفاة لثلاث أخوة لها حديثي ولادة بفرط بليروبين دون البحث عن السبب .وترافقت حالة أخرى مع وجود ضد مجهول وكان التحري عن الأضداد اللانظامية ايجابيا دون إمكانية تحديد نوع الضد من لوحة المستضد .
مناقشة النتائج في عدم توافقD- Rh :
لاحظنا أن 50 % من الحمول كان ترتيبها الثالث و30 % ترتيبها بعد الثالث وأحدها كان ترتيبه التاسع مع وجود سابقة لإجهاضين عند الأم واحتاج هذا الوليد إلى تبديل دم.هناك حالة كان ترتيبها الأول دون إمكانية الحصول على معلومات كافية .
80 % من الحالات ظهر اليرقان في اليوم الأول وبالضبط في الساعات الأولى للولادة ، أما باقي الحالات فظهر اليرقان اليوم الثاني .
وجود سوابق اجهاض في 40 % من الحالات .
جميع الحالات تجاوز البليروبين فيها مقدار 10 مع/دل ولكن 70 % كان بين 20- 11 مغ/دل و20 % تجاوز 30 مغ/دل وهذه ال20 % أحدها ترافق مع anti-D والآخر مع anti-D وanti-Fya وحالة كان البليروبين 20.8 مغ/دل ترافق مع anti-D فقط .
هبوط خضاب في 70 %
40 % من الحالات أخذت فيهن الأم الغلوبولين المناعي ولم يتجاوز البليروبين القيمة 20 مغ/دل.
70 % من الحالات تواجد في مصل الوليد فقط anti-D ، و20% تواجد فيها anti-D وanti-Fya ، و10 % فيها anti-D وanti-Fyb
تواجدت حالة واحدة كان فيها حديث الولادة Dw الضعيف وحدث لديه داء انحلالي بعدم توافق Rh .
50 % من الحالات كانت المعالجة الضوئية كافية، واحتاج 40% إلى تبديل دم ، و10% فقط تم نقل كريات حمر مكثفة فقط .
لاحظنا وجود حالة واحدة بعدم توافق ABO وRh معا وكان الطفل +A والأم -O وكان الداء الإنحلالي لديه خفيفا وكومز المباشر إيجابي وفي مصله تواجد anti-D ، وكانت المعالجة الضوئية كافية في هذه الحالة .

مناقشة النتائج في عدم توافق بقية الزمر :

وجدنا سوابق إجهاض في ثلث الحالات : ثلاثة منها مع إجهاضين وواحدة مع أربعة إجهاضات والأخير بإجهاض واحد.

لدينا حالة كان ترتيب الوليد العاشر مع سوابق وفاة لثلاثة حديثي ولادة بأسباب مجهولة حسبما ذكر الأهل.

ثلث الحالات كانت الولادة قيصرية .

60% من الحالات كان ترتيب الحمل بعد الثالث .

ظهور اليرقان في اليوم الثاني في 40% من الحالات وتأخره لما بعد اليوم الثالث في 46.7% من الحالات .

حالة واحدة فقط تجاوز فيها البليروبين 20 مع/دل ووصل إلى 25.5 مغ/دل واحتاج إلى تبديل دم ، و53.3% كان البليروبين الكلي بين 20 – 11 مغ/دل .

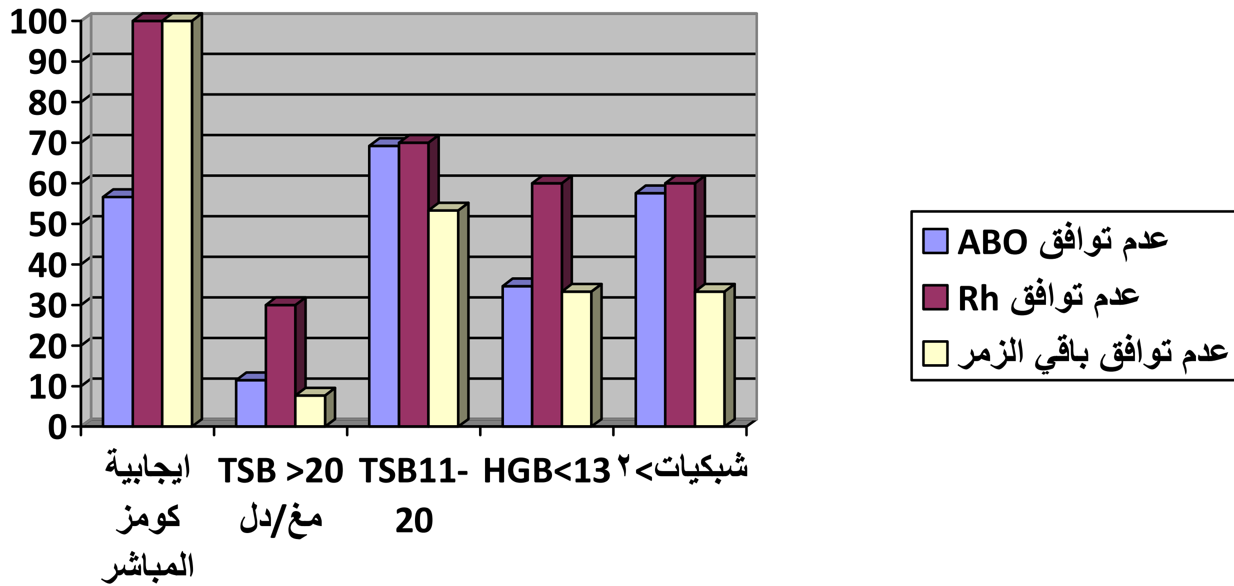
كان الضد مجهولا في 86.6%من الحالات ولاحظنا وجود حالة داء انحلالي ب anti-K وحالة أخرى بـanti-Fyb .

بالنسبة للمعالجة 53.3% من الحالات كانت مراقبة الـTSB في الإسعاف كافية ، وثلث الحالات تحسنت بالمعالجة الضوئية ، واحتاج 7.7 % فقط لتبديل الدم .

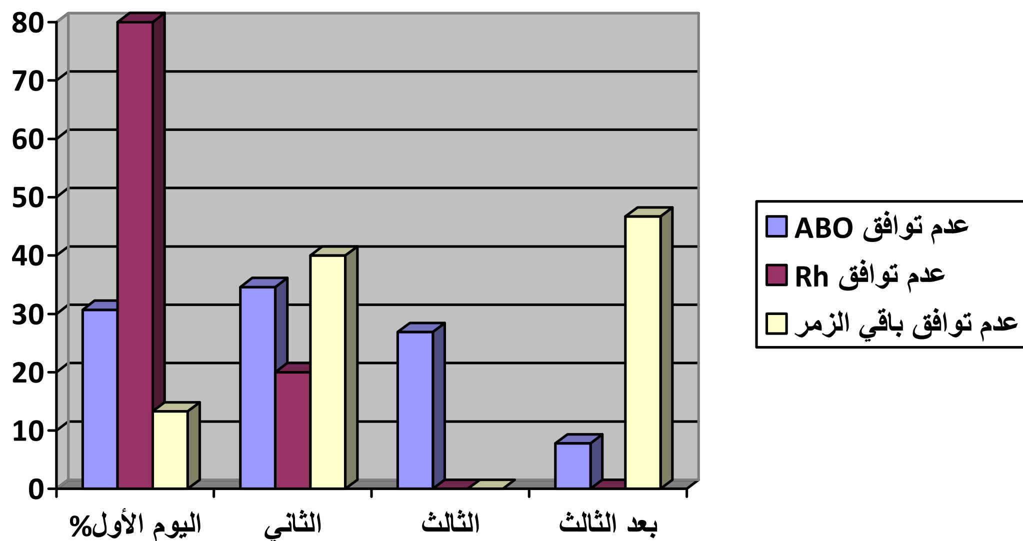
المقارنة بين النظم الدموية المسببة للداء الإنحلالي :

تم إيراد الدراسة الإحصائية بشكل أرقام صغيرة الحجم

	عددالحالات من أصل 131	النسبة المئوية الكلية	النسبة المئوية من النظم الدموية	ايجابية كومز المباشر	TSB 20< مغ/دل	TSB 11-20	14>HGB	شبكيات>2
عدم توافق ABO	**26**	**19.48**	**50**	**56.6** 75	**11.5** 15/116	**69.2** 91/40	**38.6** 45/96	**57.6** 35/96
عدم توافق Rh	**10**	**7.65**	**19.2**	**100** 10	**30** 3/6	**70** 7/3	**70** 5/5	**60** 6/4
عدم توافق باقي الزمر	**15**	**11.45**	**29**	**100** 15	**7.7** 2/13	**53.3** 8/7	**40** 4/11	**33.3** 2/13
قيم p الإحصائية				**P=0.0002** X2=24.6	**P=0.17** X2=3.59	**P=0.44** X2=1.629	**P=0.44** X2=1.65	**P=0.03** X2=6.54

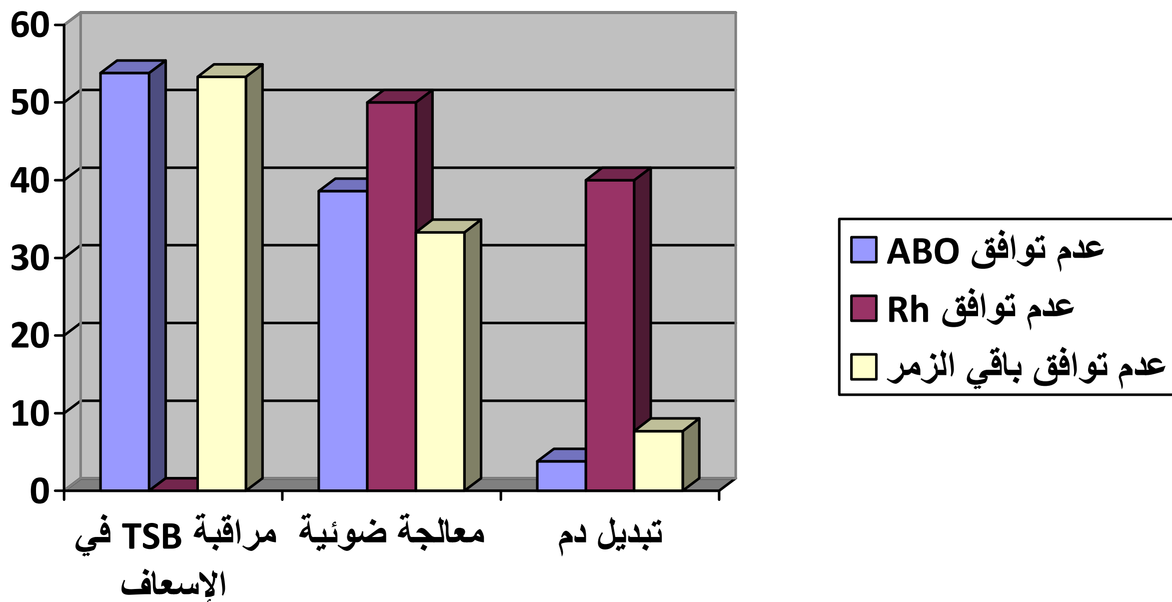


زمن بدء اليرقان				
	اليوم الأول%	الثاني%	الثالث%	بعد الثالث%
عدم توافق ABO	30.7 40/91	34.6 45/96	26.9 35/96	7.8 2/129
عدم توافق Rh	80 8/2	20 2/8	0 0/10	0 0/10
عدم توافق باقي الزمر	13.3 2/13	40 6/9	0 0/15	46.7 7/8
قيم p الإحصائية	X2=13.108 P=0.001	X2=1.104 P=0.56	X2=14.22 P=0.001	X2=51.67 P=0.001



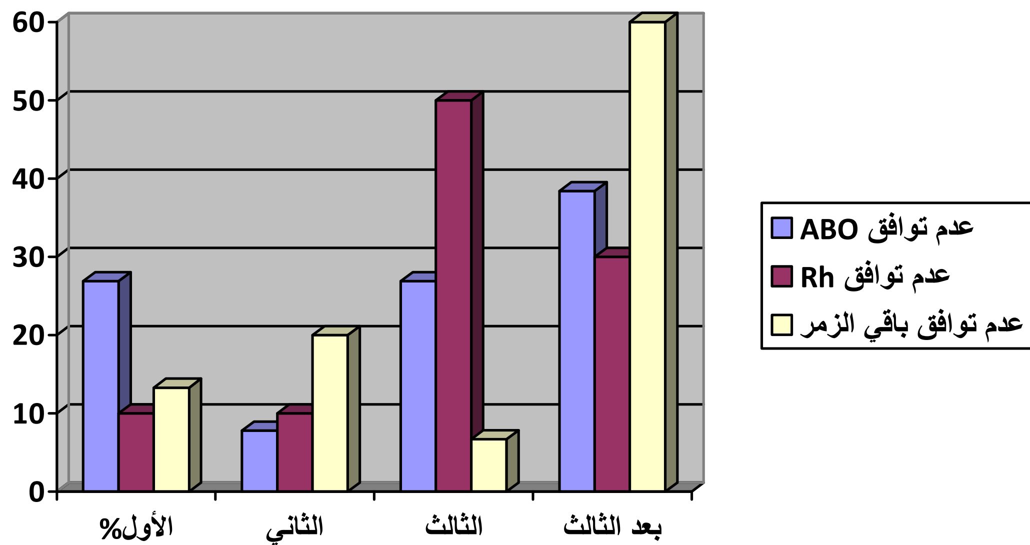
تأخر ظهور اليرقان لما بعد اليوم الثالث في 46.7% من حالات عدم توافق بقية الزمر،في حين ظهر اليرقان أول 48 ساعة في جمع حالات عدم توافق Rh وخاصة الساعات الأولى منها،في حين توزعت بنسب متقاربة بين الأيام الثلاث الأولى في عدم توافق ABO .

	المعالجة		
	مراقبة TSB في الإسعاف	معالجة ضوئية	تبديل دم
عدم توافق ABO	53.8 9/122	38.6 45/96	3.8 1/130
عدم توافق Rh	0 0/10	50 5/5	40 4/6
عدم توافق باقي الزمر	53.3 8/7	33.3 3/12	7.7 2/13
قيم p الإحصائية	X2=32.3 P=0.0001	X2=2.49 P=0.29	X2=36.4 P=0.001



أعلى نسبة لتبديل الدم كانت في عدم توافق الRh يليه عدم توافق بقية الزمر ثم عدم توافق ABO .

ترتيب الحمل				
	الأول%	الثاني%	الثالث%	بعد الثالث%
عدم توافق ABO	26.9 35/96	7.8 2/129	26.9 35/129	38.4 51/80
عدم توافق Rh	10 0/10	10 1/9	50 5/5	30 3/7
عدم توافق باقي الزمر	13.3 0/10	20 3/12	6.7 2/13	60 6/9
قيم p الإحصائية	X2=1.606 P=0.001	X2=13.5 P=0.001	X2=4.118 P=0.13	X2=2.96 P=0.23



في اليوم الأول كان حدوث عدم توافق ABO هو الأعلى ،وفي اليوم الثالث عدم توافق Rh، أما بعد اليوم الثالث فعدم توافق بقية الزمر

التوصيات :

- ■ أهمية التحري عن Dw عند كل طفل سلبي مولود لأم سلبية Rh.
- ■ أهمية إجراء التصالب بين كريات حمر الطفل ومصل الأم لكشف عدم التوافق بالمستضدات الخاصة أو التي لم يكشفها ال Panel.
- ■ أهمية توفر عينة دم لكل أم يقبل وليدها لمراقبة البليروبين.
- ■ ضرورة إجراء زمرة دم الأم وكشف الأضداد اللانظامية لديها وتنميط Rh-K و باقي النظم الدموية حسب الحالة .
- ■ تنظيم أضابير المرضى في المشفى بحيث تمكن من الحصول على المعلومات اللازمة بسهولة ويسر .
- ■ ضرورة التواصل بين طبيب الأطفال المعالج والطبيب المولد لمتابعة وتقييم الحالة بالشكل الأفضل .
- ■ الإهتمام أكثر بطرق الوقاية من عدم توافق Rh-D عبر تعميم ضرورة إجراء اختبار لتحديد جرعة anti- D حسب كمية النزف الجنيني الوالدي ووضع دليل عمل معتمد على الطب بالدليل.
- ■ العمل على نقل الدم المنمط Rh-K للنساء في سن الإنجاب.
- ■ وضع خطة عمل تشخيصية يتم يجري اتباعها على كل طفل يدخل المشفى بشكوى لون يرقاني ويطلب له روتينيا الإختبارات التالية :

١-زمرة دم ABO-RhD .

٢-تنميط Rh-K .

٣-كومز المباشر .

٤-كشف الأضداد اللانظامية عند الأم .

٥-Dw (إذا كان الطفل سلبيا من أم سلبية) .

٦-فك أضداد وتحديد نوعها إذا كان كومز المباشر إيجابيا .

٧-البحث عن الأضداد المناعية anti-A, anti-B لدى الأم في حال عدم توافقABO .

- ■ عند حاجة الأطفال الذين شخص لديهم داء انحلالي بعدم توافق مستضدات الكريات الحمر لنقل دم أو تبديل دم يجب عدم استعمال وحدات الدم إلا إذا كانت منمطة .
- ■ التوعية الصحية للأهل حول كيفية كشف وجود يرقان لدى كل طفل وكيفية التعامل معه .
- ■ بسبب الحدث المتأخر لإنحلال الدم بعدم توافق ABO ينصح بإجراء قياس الخضاب أسبوعيا لمدة ثلاث أشهر .
- ■ الكشف عن الأضداد اللانظامية في حالات الإجهاضات المتكررة .

REFERENCES:

1 -Nilson 2008 – Hematology .
2 - Courtesy of Vinod Bhutani MD©2007 UpToDate
3 - Maisels, MJ, Kring, E. Transcutaneous bilirubin levels in the First 96 Hours in a Normal Newborn Population of ≥Weeks' Gestation. Pediatrics 2006; 117:1169. Copyright © 2006 American Academy of Pediatrics.
4 - Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. Pediatrics 2004; 114:297. Copyright ©2004 The American Academy of Pediatrics.
5 - Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. Pediatrics 2004; 114:297. Copyright © 2004 The American Academy of Pediatrics
6 - Jeon H, Calhoun B, Pothiawala M, Herschel M, Baron BW. Significant ABO hemolytic disease of the newborn in a group B infant with a group A2 mother. Immunohematol 2000; 16:105-8.
7 - Haque KM, Rahman M. An unusual case of ABO-haemolytic disease of the newborn. Bangladesh Med Res Counc Bull 2000; 26:61-4.
8 - Bowman JM, Pollock JM, Manning FA, Harman CR. Severe anti-C hemolytic disease of the newborn. Am J Obstet Gynecol 1992; 166:1239-43.
9 - Joy SD, Rossi KQ, Krugh D, O'Shaughnessy RW. Management of pregnancies complicated by anti-E alloimmunization. Obstet Gynecol 2005; 105:24-8.
10 - Chapman J, Waters AH. Haemolytic disease of the newborn due to Rhesus anti-e antibody. Vox Sang1981; 41:45-7.
11 - The spectrum of ABO hemolytic disease of the newborn infant .Desjardins L; Blajchman MA; Chintu C; Gent M; Zipursky A J Pediatr 1979 Sep;95(3):447-9
12 - Detection of fetal erythrocytes in maternal blood post partum with the fluorescence-activated cell sorter. Medearis AL; Hensleigh PA; Parks DR; . .Herzenberg LA. Am J Obstet Gynecol 1984 Feb 1;148(3):290-5
13 - Fetomaternal transplacental hemorrhage during pregnancy and after delivery Bowman JM; Pollock JM; Penston LE Vox Sang 1986;51(2):117-21
14- Pollack, W, Ascari, WQ, Kochesky, RJ, et al. Studies on Rh prophylaxis. 1. Relationship between doses of anti-Rh and size of antigenic stimulus. Transfusion 1971; 11:333
15 - Absence of D- alloimmunization in AIDS patients receiving D-mismatched RBCsBoctor FN; Ali NM; Mohandas K; Uehlinger J Transfusion 2003 Feb;43(2):173-6
16 - Mari, G, for the Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. N Engl J Med 2000; 342:9.

17 - Queenan, JT, Tomai, TP, Ural, SH, King, JC. Deviation in amniotic fluid optical density at a wavelength of 450 nm in RH-immunized pregnancies from 14 to 40 weeks' gestation: A proposal for clinical management. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1993; 168:1370-6
18 - Maternal anti-D prophylaxis during pregnancy does not cause neonatal haemolysis Maayan-Metzger A; Schwartz T; Sulkes J; Merlob P Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2001 Jan;84(1):F60-2
19 - Irregular antibodies: an assessment of routine prenatal screening Solola A; .Sibai B; Mason JM. Obstet Gynecol 1983 Jan;61(1):25-30
20 - Erythropoietic suppression in fetal anemia because of Kell alloimmunization Vaughan JI; Warwick R; Letsky E; Nicolini U; Rodeck CH; Fisk NM. Am J Obstet Gynecol 1994 Jul;171(1):247-52
.**21 -** Decreased fetal erythropoiesis and hemolysis in Kell hemolytic anemia Weiner CP; Widness JA Am J Obstet Gynecol 1996 Feb;174(2):547-51
22 - Reproduced with permission from: Moise, KJ. Hemolytic disease of the fetus and newborn. In: Maternal-Fetal Medicine Principles and Practice, 5th ed, Creasy, RK, Resnik, R, Iams, JD (Eds), Saunders, Philadelphia 2004. p. 555. Copyright ©2004 Elsevier Science.
23 - Ananth, U, Queenan, JT. Am J Obstet Gynecol 1989; 161:47
1976 Oct 29;101(44):1591-7Dtsch Med Wochenschr.**24 -**
1988 Feb;24(1):35-8Aust Paediatr J.**25 -**
1981 Mar;70(2):217-22Acta Paediatr Scand.**26 -**
2008 May;48(5):941-52. Epub 2008 Feb 1.Transfusion.**27 -**
1997 Dec;7(4):301-4.Transfus Med.**28 -**